Aus dem Medizinischen Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Schlipköter)

Verteilungs- und Resorptionsverhältnisse von Cadmium nach oraler und subcutaner Belastung an Ratten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Stephan Miller

1982

UNIV.
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0130

Aus dem Medizinischen Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Schlipköter)

Verteilungs- und Resorptionsverhältnisse von Cadmium nach oraler und subcutaner Belastung an Ratten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Stephan Miller

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Schlipköter

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Dr. Jansen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	Einleitung und Aufgabenstellung	1
2	Material und Methode	12
2.1	Material	12
2.1.1	Tiere	12
2.1.2	Futter	12
2.1.3	Injektionslösung	12
2.2	Methodik	13
2.2.1	Einteilung der Tiere	13
2.2.2	Durchführung der Injektion	13
2.2.3	Feststellung des Körpergewichts	14
2.2.4	Organentnahme	14
2.2.5	Errechnung der Cadmium-Konzentration - pro Organ	14
2.3	Durchführung der Cadmium-Analysen (Kurzbeschreibung)	15
2.4	Statistik	16
3	Ergebnisse	18
3.1	Gewicht	18
3.2	Cadmium-Belastung	22
3.3	Cadmium-Gehalt der Nieren	25
3.4	Cadmium-Gehalt der Gesamtleber	29
3.5	Relation von Cadmium in der Leber zu Cadmium in den Nieren	33
3.6	Resorption	39

		Seite
4	Diskussion	43
	4.1 Gewicht	43
	4.2 Verteilung	45
	4.2.1 Verteilung in den Nieren	47
	4.2.2 Verteilung in der Leber	48
	4.3 Cadmium-Transport	49
	4.4 Resorption	52
5	Zusammenfassung	54
6	Anhang	57
	6.1 Futterinhalte	57
	6.2 Grenzwerte	58
	6.3 Literaturverzeichnis	59

1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Im Zuge der Industrialisierung werden Schadstoffe vermehrt emittiert, dabei gilt den Schwermetallen ein besonderes Interesse, da neben ihrer Toxizität ihre Speicherung und ihr Stoffwechsel Besonderheiten aufweist. In den letzten Jahren hat Cadmium an Bedeutung gewonnen, da es neben Blei und Hg eines der potentesten Schadstoffe ist.

Cadmium wird heute in der Luft, wie im Wasser und in der Erde gefunden: Cadmium ist damit so weit verbreitet, daß der Mensch nahezu überall mit Cadmium kontaminiert wird. Die Hauptaufnahme geschieht auf oralem Weg durch Lebensmittel, Getränke etc. und nicht nur bei beruflich Exponierten auch inhalativ. Selbst niedrige Cadmium-Werte in der Umwelt dürfen deshalb nicht darüber hinwegtäuschen, daß mit der Akkumulation in der Nahrungskette, mit der langen Halbwertszeit und mit der lebenslangen Belastung die Voraussetzungen geschaffen sind, Konzentration im menschlichen Körper zu erreichen, die zu einer Intoxikation führen werden.

Leber und Niere sind - nach oraler Belastung - die Organe mit der höchsten Cadmium Konzentration und damit die 'kritischen Organe'. Dasselbe gilt für die Lunge nach inhalativer Aufnahme.

Daneben sind Respirationstrakt, Knochen, Cadiovaskuläres und haematopoetisches System direkt oder indirekt betroffen. Teratogene, mutagene und cancerogene Wirkung des Cadmium sind nachgewiesen.

Die den beiden Organen Leber und Niere typische Aufgabe des Stoffwechsels wird von Cadmium beeinflußt, so daß

UNIV. LEIDEN MED.

Symptome wie Anaemie (DECKER et.al. (1958), FRIBERG (1950)), Demineralisierung Itai Itai, Milkman-looser-Syndrom, Nephropathie mit Proteinurie, Glukosurie (FRIBERG (1950)) resultieren. Veränderungen des Mineralstoffhaushaltes (CAMPBELL et.al. (1974), POND et.al. (1975), WASHKO et.al. (1977), VALBERG et.al. (1976)) und der Enzyme (FELMAN et.al. (1973), WORKER et.al. (1961), FRIBERG et.al. (1971), CHIAPPINO (1968)) konnten ebenso nachgewiesen werden, wie degenerative Organbeteiligungen, z.B. glomeruläre und tubuläre Schäden in der Niere (ANWAR et.al. (1961), PISCATOR et.al. (1970)) und Leberzellveränderungen (FRIBERG et.al. (1950), AXELSSON, PISCATOR (1966)).

Zum großen Teil (neben der individuellen Empfindlichkeit) entscheidet über das Ausmaß dieser Wirkung im Körper die Inkorporation und die verschiedene Verteilung in die Organe (hier Leber und Niere).

Die vorliegende Arbeit wird sich deshalb mit dieser zentralen Frage beschäftigen.

Die Aufnahme und Verteilung von Cadmium ist eine zentrale Frage, der für die Berechnung von Grenzwerten besondere Bedeutung zukommt. Die Höhe der Resorptionsrate ist für die Errechnung der oralen Toxizität von Wichtigkeit; die Verteilung im Organismus und die Speicherkapazitäten der einzelnen Organe bestimmen die 'kritischen Organe' bzw. die 'kritischen Konzentrationen'.

Die Grenzwerte von Cadmium für die orale Aufnahme beziehen sich fast ausschließlich auf eine Untersuchung von RAHOLA et.al. (1971) an fünf männlichen Freiwilligen. Sie erhielten einmalige orale Dosen von 4,8 bis 6,1 uCi $^{115\,m}$Cd, die Resorptionsraten lagen zwischen 4,7 und

7 %. Tierversuche ergaben Resorptionsraten zwischen 1 bis 8 % (Tabelle 1.1). Die unterschiedlichen Ergebnisse sind auf Verschiedenartigkeit der Applikation, Dauer der Untersuchung, Tierarten und Berechnungsmethoden zurückzuführen. Darüber hinaus beeinflussen diätetische Faktoren die Resorptionsraten: Ca-(LARSSON et.al. (1971), WASHKO et.al. (1977), POND et.al. (1975)) Eisen-(HAMILTON et.al. (1974)) und Proteinmangel (SUZUKI et.al. (1969)) können die Resorptionsrate von Cadmium um den Faktor 2 steigen lassen. Ein Mangel an Cadmium kann bei Hamstern die Retention parenteral applizierten Cadmium erhöhen (MILLER et.al. (1974).

Auch das Alter der Tiere kann die Resorptionsrate verändern (MATUSAKA und Mitarbeiter, zit. in NORDBERG et.al. (1975)), sie lag bei jungen Tieren deutlich höher.

Die Verbindung des applizierten Cadmium,nämlich Azetat, Chlorid oder Sulfat, soll dagegen keinen Einfluß auf die Höhe der Resorptionsrate haben (MOORE et.al. (1973)), während der Vergleich zwischen dem Stearat und Sulfat zeigte, daß nach Aufnahme durch Magensonde vom Cadmium-Stearat deutlich weniger resorbiert wurde (SCHMIDT et. al. (1971)). Die Lebern der Tiere, die das Cadmium-Stearat bekommen hatten, enthielten 3, 7 und 16 Wochen nach der Applikation nur 44, 32 bzw. 51 % des Cadmium der Sulfatgruppe. Allerdings lag die Dosis mit 15 mg Cd/kg Körpergewicht auch unverhältnismäßig hoch.

Nach der Aufnahme wird Cadmium hauptsächlich in Leber und Niere gespeichert, die zusammen 50 - 75 % des gesamten im Organismus vorhandenen Cadmium enthalten (Tabelle 1.2). Beim Vergleich der Cadmium-Konzentrationen in Leber und Niere zeigt sich jedoch, daß das Verhältnis der Organspiegel zueinander sich mit der Höhe der applizierten Dosis ändert (Tabelle 1.3).

DECKER et.al. (1958) gaben Ratten Trinkwasser mit o,1 bis 10 ug Cd/g Wasser für 6 - 12 Monate. Die Konzentration von Cadmium in Leber und Niere war der Höhe der Cadmium-Aufnahme entsprechend, dabei war die Retention von Cadmium in den Nieren während der letzten 6 - 12 Monate mindestens so hoch wie während der ersten 6 Monate. Außerdem änderte sich das Verhältnis zwischen der Cadmium-Konzentration in der Leber und dem Nierenspiegel mit zunehmender Dosis zugunsten der Leber. Die Rate Leber-Cadmium : Nieren-Cadmium betrug nach Gabe von 0,5 ug Cd/g Wasser 0,2; nach 10 ug Cd/g Wasser stieg sie auf 0,67. D.h. je höher die aufgenommene Cadmium-Konzentration ist,desto mehr Cadmium wird in der Leber im Vergleich zur Niere gespeichert.

Ähnliche Ergebnisse sind von Hunden bekannt (ANWAR et.al. (1961)). DECKER und Mitarbeiter haben die Resorptionsrate nicht gemessen, sondern über die Leber- und Nierenkonzentration errechnet. Danach lag die Retention unter 1 % (Tabelle 1.1). Ähnliche Ergebnisse mit Ratten erzielte PRIGGE ( ) mit Ratten nach Verabfolgung von 50 bzw. 100 ppm $CdCl_2$ im Trinkwasser für 90 Tage. Das Verhältnis der Leberkonzentration zur Nierenkonzentration betrug 0,5 (= 1 : 2) bzw. 0,75 (= 1 : 1, 3), während nach Verfütterung von 25 ppm im Verhältnis zur 50 ppm Dosis kein Unterschied der Raten Leberspiegel zu Nierenspiegel auftrat, obwohl die absoluten Werte von Leber und Niere nach 25 ppm niedriger lagen (Tabelle 1.3).

Ebenfalls bestätigt wird diese Beobachtung von COUSINS et.al. (1977), die nach 14-wöchiger Verabfolgung von 25 ppm $CdCl_2$ im Trinkwasser ein Leber/Nierenverhältnis von 0,57 (= 1 : 1,7) feststellten. Wurde die Konzentration weiter reduziert auf 5 ppm, lag die Rate bei 0,15 (= 1 : 6,4). Erwartungsgemäß hoch war das Verhältnis nach

Exposition von Kaninchen mit 160 ug/g Wasser (entsprechend 15,5 mg/kg Körpergewicht) für 24 Wochen mit 1,10 (1 : 0,9) (STOWE et.al. (1978)). Umgekehrt ändert sich das Verhältnis Leberspiegel zu Nierenspiegel bei gleicher Dosis nicht, wenn der Cadmium-Spiegel des Futters variiert wird und sich damit die Retention erhöht.

Nach 8-wöchiger Gabe von 25 ppm $CdCl_2$ im Trinkwasser, lag die Konzentration von Cadmium in Leber und Niere nach 0,1 % Ca-Diät deutlich über der nach 0,6 % Ca, das Verhältnis zueinander blieb mit 0,5 (= 1 : 1,8) bzw. 0,6 (= 1 : 1,5) beinahe unverändert (WASHKO et.al. (1977)). Allerdings können von POND et.al. (1975) diese Beobachtungen nicht bestätigt werden. Allerdings war die Differenz der Ca-Konzentrationen mit 0,07 % Ca und 0,96 % Ca beträchtlich, so daß sich das Verhältnis zwischen Leber und Niere von 0,49 (= 1 : 2) auf 0,7 (= 1 : 1,4) verschob; d.h. also, trotz höherer Retention speicherte die Niere verhältnismäßig mehr Cadmium.

Die oben genannten und in Tabelle 1.3 aufgelisteten Ergebnisse zeigen, daß die Niere mehr Cadmium speichert als die Leber. Rechnet man jedoch auf das Organgewicht um, so zeigt sich, daß absolut die Leber durch ihr höheres Organgewicht mehr Cadmium speichert, als die Niere.

Nach Verfütterung von 50 ppm $CdCl_2$ an Ratten für 41 Wochen lag die Rate Leber / Niere bezogen auf ppm bei 0,8 (= 1 : 1,1), berechnet jedoch auf das Gesamtorgan beträgt das Verhältnis 64,4 (3,8 : 1) (SUGAWARA et.al. (1974)). Bereits 8 Stunden nach einmaliger oraler Applikation von 115 mg Cadmium-Nitrat (6,6 mg Cd/kg Ratte), wurde die größte Gesamtmenge an Cadmium in der Leber bestimmt, während die Niere die höchste Konzentration/g enthielt (DECKER et.al. (1957)).

Nach parenteraler Applikation von Cadmium liegen die Verteilungsverhältnisse anders. Während nach einmaliger oraler Dosis von 0,04 mg Cadmium (als $^{115\,m}CdCl_2$) an Ziegen die Konzentration in der Niere beinahe doppelt so hoch wie in der Leber war, wurde nach intravenöser Injektion von 0,04 mg Cadmium^{109} (als $CdCl_2$) Ziege eine genau andere Verteilung zwischen Leber und Niere beobachtet; der Cadmium-Gehalt der Leber war ca. dreimal so hoch wie der der Niere (MILLER et.al. (1968)). Ähnliche Ergebnisse werden von DECKER et.al. (1957) an Ratten und von BURCH et.al. (1959) an Hunden beschrieben. Nach subcutaner Injektion scheint die Verteilung zwischen Leber und Niere der nach oraler Applikation ähnlich zu sein. LUCIS und Mitarbeiter (1969) beobachteten bei Ratten bereits 2 Stunden nach subcutaner Injektion leicht erhöhte Cadmium-Konzentrationen in der Niere im Vergleich zur Leber; 10 Stunden nach der Injektion lag der Nierenspiegel um 50 % höher als der der Leber.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Angaben über Resorptionsraten bei Versuchstieren zwischen 0,3 und 8 % liegen. Neben den verschiedenen Tierarten werden unterschiedliche Applikation und Berechnung Ursache der Schwankungsbreite sein (Tabelle 1,1). Als Hauptspeicherorgan nach der Aufnahme gelten Leber und Niere (Tabelle 1.2). Dabei enthält die Niere nach oraler Aufnahme die höchste Konzentration an Cadmium. Bei Vergleich der Cadmium-Konzentrationen in Leber und Niere stellt man fest, daß sich mit steigender Dosis die Konzentrationsverhältnisse zugunsten der Leber ändern (Tabelle 1.3). Nach parenteraler Applikation scheinen nur nach subcutaner Injektion die Verteilungsverhältnisse ähnlich zu liegen.

Aufgabenstellung:

Aufgabe dieser Arbeit ist es, die Resorptionsrate von Cadmium und seine Verteilung zwischen Leber und Niere bei Ratten zu bestimmen. Dabei sollen die Faktoren Zeit und Konzentration berücksichtigt werden.

Der Zeitfrage wird Rechnung getragen, indem über 12 Wochen lang Cadmium verfüttert und 2-wöchig Untersuchungen durchgeführt werden. Es werden über den genannten Zeitraum zwei Konzentrationsstufen, 50 und 150 ppm verfüttert. Der Wahl der Konzentrationen liegt folgende Überlegung zugrunde: Bei einer täglichen Futteraufnahme von 20 g und einer angenommenen Resorptionsrate von 1 % beträgt die täglich retinierte Cadmium-Menge für 50 ppm 10 ug, für 150 ppm 30 ug.

Die tatsächliche Resorptionsrate wird über die quantitative Bestimmung des Cadmium-Gehaltes in Leber und Nieren errechnet. Dabei wird von dem Postulat ausgegangen, daß Leber und Nieren zusammen ca. 75 % des im Organismus vorhandenen Cadmium enthalten. Es werden Vergleiche mit der Tiergruppe gezogen, die die gleiche Konzentration parenteral appliziert bekommt, wie die Referenzgruppe oral aufnimmt. Von der bekannten parenteral verabfolgten Dosis wird angenommen, daß sie zu 100 % im Körper bleibt. Daraus kann die tatsächlich in Leber und Niere gespeicherte Cadmium-Konzentration in % vom "body-burden" festgelegt werden, die dann die Berechnung der Resorptionsrate bei der Referenzgruppe ermöglicht. Dabei muß davon ausgegangen werden, daß die Verteilung im Organismus sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Applikation gleich ist. Aus diesem Grunde wird als Applikationsart die subcutane Injektion gewählt, die darüber hinaus noch den Vorteil hat, daß täglich die Injektionsstellen gewechselt werden können, um örtlichen Verletzungen vorzubeugen.

Da eine gleiche Verteilung zwischen Leber und Niere zugrunde gelegt wird, wird weiterhin davon ausgegangen, daß die Ausscheidung durch die Niere, Galle etc. bei beiden Applikationsarten gleich ist. Letztere dürfte in diesen Konzentrationsbereichen ohnehin außerordentlich gering sein, so daß sie vernachlässigt wurde.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß diese Gruppe, der Cadmium täglich subcutan injiziert wurde, 1/100 der oralen Dosis der Referenzgruppe bekam. Die Injektion der 100 %-igen Dosis erwies sich als Letal.

Tabelle 1.1 Literatur: Resorption nach oraler Belastung

		Tier	Cd	Applikation	Zeit	Resorption	Bemerkung
1	Cotzias, Borg, Sellek 61	Maus	109Cd	Intubation	4h post	0,8-8%	
2	Decker et.al. 57	Ratte	$CdNo_3$	Magen-schlauch	8-24h post	1-2%	98-99 % in Fäces, Magen, Darm-Inh
3*	Decker et.al. 58	Ratte	109Cd	Trinkwasser	-12 Monate	1% (0,3-0,5%)	in Leber und Niere
4*	Decker et.al. 67	Kuh			-2 Wochen	18%	82% in Fäces
5	Miller et.al. 68	Ziege	109Cd	Gelatine-kapsel	14 Tage	0,3-0,4%	Schätzung; 90% in Fäces
6	Moore et.al. 73	Ratte	115Cd	Magensonde		3-5%	Schätzung
7	Moore et.al. 73	Ratte	115Cd	oral, iv,ip	-60 Tage	3-5%	Extrapolation
8	Neathery et.al. 74	Kuh	109Cd	Gelatine-kapsel	14-16 Tage	0,75%	
9	Nordberg 71	Maus	109Cd	oral	-16 Tage	1,6%	
10	Nordberg et.al. 71	Affe	115Cd	oral	-10 Tage	2,5-3,2%	
11	Nordberg unpublished	Affe		oral	-10 Tage	0,5-1,5%	
12	Ogawa et.al. 72	Maus	115Cd	oral	24h 48h	7,3% 2,7%	
13	Richmond et.al. 66	Maus	109Cd	Intubation	Tage	1% (0,5-3%)	
14	Sell	Henne	109Cd	Futter		2,36-3,65%	Leber: 1,08%; Niere: 1,17%
15*	Sugurawa et.al. 71	Ratte	$CdCl_2$	oral	41 Wochen	0,47-0,53%	in Leber und Niere
16	Suzuki 69	Maus	109Cd	Magensonde	12h 164h	7% 1,6% (1-2,3%)	
17	Valberg 76	Maus	$CdCl_2$	oral	8-10 Wochen	2% 3,8%	Eisen normal Diät Eisen verringerte Diät

* mehrmalige orale Belastung

Tabelle 1.2 Literatur: Verteilung im Körper

1	Axelsson, Piscator	Kaninchen	Leber the main part Niere 5-10 %	
2	Decker et.al.	Ratte	Leber und Niere 50-75 % of total body burden	
3	Friberg, Piscator Nordberg, Kjellström	Mensch	Leber und Niere 49-54-65 %	-"-
4	Friberg et.al.		Leber und Niere 75 %	-"-
5	Larson, Piscator		Leber und Niere 50 %	-"-
6	Neathery et.al.	Kuh	Leber und Niere 32 und 10 %	-"-
7	Nordberg et.al.		Leber und Niere 50-75 %	-"-
8	Schröder et.al.	Mensch	Niere 1/3 Leber und Niere 1/2	-"-

Tabelle 1.3 Literatur: Cadmium in Leber und Niere

		Tier	Zeit	ppmCd	Verteilung in Leber und Niere				Verhältnis	
I. Futter										
1	Loeser, Borke 77	Ratte	12 Wochen	30 ppm	Leber	8,7	Niere	12,2	ug/gr	1 :1,4 0,71
2	Moore et.al. 73	Ratte	32 Tage	0,06mg/Tier	Leber	0,1	Niere	0,07	ug/gr	1,4:1 1,4
				0,75 -"-	Leber	0,77	Niere	0,25	-"-	3:1 3,08
				7,5 -"-	Leber	1,57	Niere	0,77	-"-	2:1 2,03
3	Pond, Walker 75	Ratte		200 ppm						
				0,07%Ca	Leber	51,6	Niere	103,9	-"-	1:2 0,49
				0,96%Ca	Leber	38,35	Niere	53,1	-"-	1:1,4 0,7
4	Stonard, Webb 76	Ratte	36 Wochen	100 ppm	Leber	46,5	Niere	83,2	-"-	1:1,8 0,55
5	Sugurawa et.al.74	Ratte	41 Wochen	15 ppm	Leber	228	Niere	205	ug Cd/ Organ	1,1:1 1,1
				50 ppm	Leber	1610	Niere	425	-"-	3,8:1 6,04
				15 ppm	Leber	21,9	Niere	91,5	ug/gr	1:4 2,4
				50 ppm	Leber	198	Niere	225	-"-	1:1,1 0,8
6	Cousins, Squipp 77	Ratte	14 Wochen	5 ppm	Leber	0,5	Niere	3,2	-"-	1:6,4 0,15
				25 ppm	Leber	11,6	Niere	20,1	-"-	1:1,7 0,57
II. Trinkwasser										
1	Prigge	Ratte	12 Wochen	25 ppm	Leber	6,6	Niere	13,1	-"-	1:2 0,5
				50 ppm	Leber	13,8	Niere	27,2	-"-	1:2 0,5
				100 ppm	Leber	27,3	Niere	36,4	-"-	1:1,3 0,25
2	Stowe et.al. 72	Kaninchen	24 Wochen	160 ppm	Leber	188	Niere	170	-"-	1,1:1 1,1
3	Washko et.al. 77	Ratte	8 Wochen	25 ppm						
				0,6% Ca	Leber	5,4	Niere	9,9	-"-	1:1,8 0,5
				0,1% Ca	Leber	20,1	Niere	30,6	-"-	1:1,5 0,6

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Material

2.1.1 Tiere

144 weibliche Wistar Ratten aus der Linie Ivanovas mit einem Körpergewicht von 185 - 200 gr bei Versuchbeginn wurden verwendet.

Alle Tiere wurden unter gleichen Bedingungen gehalten: Konstante Raumtemperatur, 12 Stunden hell-dunkel Tagesrhythmus, Plastic-Boxen mit Stahlgitteraufsatz, Lippenflaschen mit Leitungswasser, Pressfutter der Firma Altromin.

2.1.2 Futter

Das Pressfutter wurde von der Firma Altromin bezogen
(Standard Diät tpf 1310)
(Zusammensetzung siehe Analyse)
Dieselbe Firma setzte Cadmium als $CdCl_2$ ihrem Futter in zwei Konzentrationen zu:

50 ppm 89,5 mg $CdCl_2$/kg
150 ppm 268,5 mg $CdCl_2$/kg

2.1.3 Injektionslösung

Zur subcutanen Injektion wurde Cadmium als $CdCl_2$ der Firma Merck verwendet und in isotoner NaCl zur Lösung gebracht. Mit Hilfe einer Verdünnungsreihe wurden die geforderten Cadmium-Konzentrationen hergestellt.

2.2 Methodik

2.2.1 Einteilung der Tiere

Die Tiere wurden neben der Kontroll-Gruppe (mit 24 Tieren) in zwei Gruppen unterteilt:

1. 2 x 30 Tiere: in Einzelkäfigen
   tägliche Aufnahme von $CdCl_2$ mit dem Futter in Konzentration von 50 und 150 ppm.

2. 2 x 30 Tiere: in Sammelkäfigen zu 6:
   tägliche Aufnahme von $CdCl_2$ mittels subcutaner Injektion, analog der Futterbelastung mit 50 und 150 ppm.

Das aufgenommene Cadmium im Futter der ersten Gruppe wurde einmal pro Woche zurückgewogen und die täglich aufgenommene Cadmium-Menge für jedes einzelne Tier errechnet.

Jedem Tier der Gruppe 1 (oral) wurde ein Tier der Gruppe 2 (subcutan) zugeordnet. 1/100 der Cadmium-Dosis, die von den per oral belasteten Tieren aufgenommen wurde, wurde dem jeweils zugeordneten Tier der Gruppe 2 subcutan gespritzt.

2.2.2 Durchführung der Injektion

Die Injektion wurde täglich (7 x pro Woche) in 24 Stunden Abstand durchgeführt. Die Injektionsmenge betrug konstant 1 ml.

Das Tier wurde mit CO_2Gas betäubt. Die Cadmium-Lösung wurde an verschiedenen Stellen (Bauch, Rücken, Oberschenkel ...) abwechselnd appliziert. Es wurden Einmal-Spritzen (1 ml, Insulin) und Einmal-Kanülen (Größe 14) benutzt.

Den Tieren der Kontrollgruppe wurde analog statt Cadmium steriles NaCl unter gleichen Bedingungen injiziert.

2.2.3 Feststellung des Körpergewichts

Alle Tiere wurden einmal pro Woche gewogen. Das Körpergewicht wurde auf 1/10 Gramm bestimmt.

2.2.4 Organentnahme

In Abständen von zwei Wochen wurden je 10 Tiere der Gruppen 1 und 2 und 4 Tiere der Kontrollgruppe getötet.

Unter CO_2 Narkose (wie bei normaler Injektionsdurchführung) wurden sie mit einem Barbiturat (0,8 ml Nembutal*, Pentobarbital-Na, i.p.) getötet und Leber und Niere entnommen.

Die Organe wurden in Petrischalen bei -20°C tiefgefroren.

2.2.5 Errechnung der Cadmium-Konzentration - pro Organ

Die inkorporierte Cadmium-Menge pro Tier wird anhand der Cadmium-Konzentration in den Nieren und der Leber ermittelt.

Pro Tier wird die Cadmium-Konzentration in einer Niere sowie in einem Teil des Leber-Mittellappens bestimmt.

Für die Nieren wird die Cadmium-Konzentration pro Einzelniere verdoppelt. Das Gesamtlebergewicht wird mit 4 % vom Körpergewicht angelegt und über die bestimmte Cadmium-Menge im entnommenen Leberlappen die Cadmium-Konzentration pro Gesamtleber errechnet.

2.3 Durchführung der Cadmium-Analysen (Kurzbeschreibung)

Die Organproben wurden in einem mit Teflon-beschichteten Plastikkappen verschließbaren 5ml-Probengefäßen gefriergetrocknet. Organisches Material wurde mit einem Tieftemperatur-Plasma-Verascher (International Plasma-Corporation, Haywood, Cal., USA) oxidativ zerstört. Die Veraschungszeit betrug je nach Größe der Probe 18 - 36 Stunden.

Zur Analyse wurde die verbleibende mineralische Matrix mit 0,12 ml konzentrierter Schwefelsäure und 0,08 ml Wasserstoffperoxid versetzt, im Trockenschrank 1 Stunde auf 150°C erhitzt und nach dem Erkalten in Wasser gelöst (Endvolumen 2 ml). Die Lösungen waren zumeist klar und farblos bis gelblich-braun gefärbt.

Zur quantitativen Bestimmung wurde das Cadmium mit APDC/MIBK (APDC = Ammonium-pyrrolidin-dithio carbamidat MIBK = Methyl-iso-butylketon) aus der wässrigen Lösung extrahiert. Hierzu wurden 0,5 ml der Probenlösung oder einer entsprechenden Verdünnung desselben in ein mit Teflon-beschichteten Plastikkappen verschließbares 2 ml-Probengefäß gebracht und mit wässriger Ascorbinsäure-Lösung (0,05 ml; 1 %-ig) sowie ammoniakalischer KCN-Lösung (0,2 ml; 1,5 g KCN, gelöst in 1 l 25 %-iger NH-Lösung) versetzt. Nach einer Stunde wird APDC-Lösung (0,1 ml; 1 %-ig) zugegeben und mit 0,4 ml MIBK extrahiert. Der Cadmium-Gehalt der organischen Phase wurde mit Hilfe der flammenlosen Atomabsorbtionsspektrophotometrie (AAS; Perkin-Ellmer 300 S mit Graphitrohrküvette HGA 74) bestimmt. Dabei wurden jeweils 0,02 ml der organischen Phase in die Graphitrohrküvette injiziert (automatische Probeninjektionsvorrichtung); der Eichbereich betrug 0,1 - 1,0 ng pro Injektion.

Alle Chemikalien waren Suprapur-Substanzen der Firma Merck (Darmstadt, W.-Deutschland).

2.4 Statistik

Die Darstellung der untersuchten und berechneten Parameter erfolgte weitgehend nach demselben Muster:

1) Beschreibung der Ergebnisse

2) Tabellarische Zusammenstellung der Mittelwerte pro Woche und Versuchsgruppe. In den Fällen, in denen eine Abweichung von der Normalverteilung nicht nachweisbar war, wurde das arithmetische Mittel und die Standardabweichung aufgeführt. In den Fällen, in denen eher eine logarithmische Normalverteilung vorlag, wurde das geometrische Mittel und der Streufaktor aufgeführt.
   Geometrisches Mittel: $\mathrm{EXP}\ (\frac{1}{n}\ \ln x;) = \mathrm{EXP}\ (\bar{x})$
   Streufaktor: $\mathrm{EXP}\ (\frac{1}{n-1}\ (\ln x - \bar{x})^2)$

3) Graphische Darstellung des Zeitverlaufs in den einzelnen Gruppen

4) Varianzanalytische Überprüfung des Effektes der Zeit, der Dosis und der Applikationsart.

Der Versuchsplan ist voll ausbalanciert. Es wurden alle möglichen Wechselwirkungen überprüft. Die Tabellen enthalten jeweils die Spalten:

a) Variationsursache.
   Dabei sind zunächst die Haupteffekte und dann die Wechselwirkungseffekte aufgeführt.

b) Summenquadrate.
   Sie wurden auf den Einfluß der entsprechenden Variationsursache zurückgeführt.

c) Prozentanteil erklärter Varianz.
   Diese erlaubt eine Beurteilung des Einflusses der einzelnen Faktoren.
d) Die Prüfgröße F mit den zugehörigen Freiheitsgraden.
e) Die Irrtumswahrscheinlichkeit in %.
   Ein Effekt wird dann als signifikant betrachtet, wenn er mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5 % gesichert werden kann.

Die Kontrolle wurde in diese Auswertung nicht einbezogen. Für sie wurde in jedem Falle nur überprüft, ob sich über die Zeit signifikante Änderungen ergeben (einfache Varianzanalyse).

In den Fällen, in denen in den Mittelwerttabellen das geometrische Mittel angegeben ist, wurden die Varianzanalysen mit den Logarithmen der Eingabewerte durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Gewicht

Das Ausgangsgewicht aller untersuchten Tiere lag zwischen minimal 166 g und maximal 201 g. Da die oral behandelten Tiere geringfügig niedrigere Gewichte zeigten als die übrigen Gruppen, wurde die Differenz Endgewicht : Ausgangsgewicht als Parameter für die statistische Analyse herangezogen.

Bis zur 6. Woche ist in allen untersuchten Gruppen ein Gewichtszuwachs zu beobachten. Ab der 10. Woche zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den oral behandelten und den übrigen Gruppen. Dieser Unterschied ist signifikant (Scheffé-Test, I.W. 5 %).

Während das Gewicht in den oral behandelten Gruppen abfällt, bleibt es in den übrigen Gruppen etwa konstant (Tabelle 3.1.1; Abbildung 3.1.1).

Bei der mehrfachen Varianzanalyse zeigt sich dies in dem deutlich signifikanten Effekt der Wechselwirkung zwischen Zeit und Applikationsart (Tabelle 3.1.2).

Tabelle 3.1.1

Körpergewicht in Gramm - arithmetische Mittelwerte aus 5 (4) Tieren

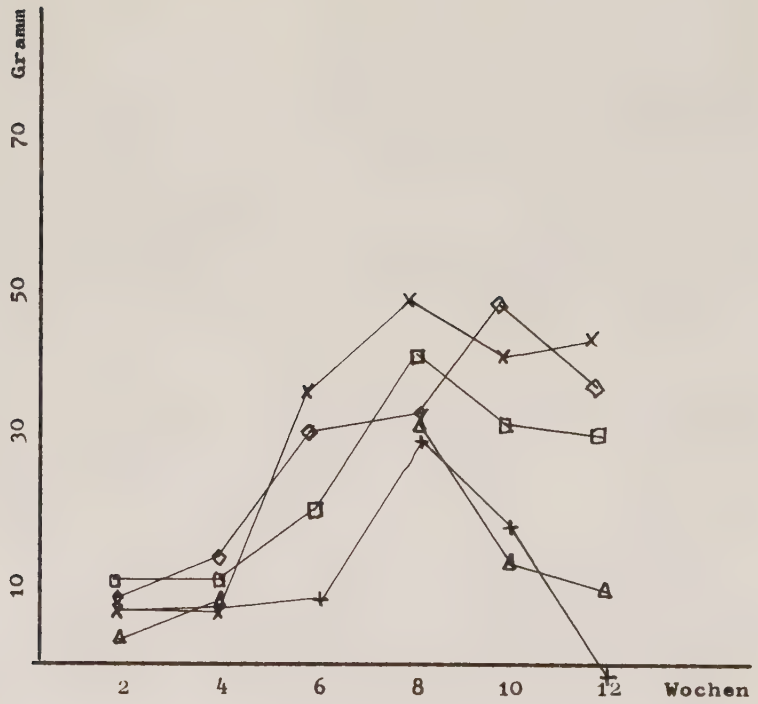
Kontrolle			
Woche	Endgew.	Stand. abwchg.	Diff.zum Ausg.gew.
2	218	15	12
4	225	9	16
6	233	15	26
8	248	34	45
10	247	7	38
12	239	27	33

--- oral 50 ppm				150 ppm		
Woche	Endgew.	Stand. abwchg.	Diff.zum Ausg.gew.	Endgew.	Stand. abwchg.	Diff.zum Ausg.gew.
2	205	9	1	196	10	5
4	220	18	13	213	12	13
6	230	13	29	206	14	16
8	228	17	29	223	5	28
10	211	13	14	213	11	20
12	200	19	6	195	34	- 2

--- subcutan 50 ppm				150 ppm		
Woche	Endgew.	Stand. abwchg.	Diff.zum Ausg.gew.	Endgew.	Stand. abwchg.	Diff.zum Ausg.gew.
2	210	16	6	211	15	9
4	213	20	12	227	15	18
6	240	15	37	232	22	31
8	250	23	50	227	14	30
10	243	28	43	246	23	49
12	249	31	46	242	23	38

Abbildung 3.1.1

Endgewicht - Anfangsgewicht als Differenz in Gramm



Kontrolle
50 oral
150 oral
50 subcutan
150 subcutan

Tabelle 3.1.2

Einfluß verschiedener Faktoren (Varianzursachen) auf die Körpergewichtsentwicklung der Versuchstiere. Die Analyse erfolgte mittels multipler schrittweiser Regression.

Variations-ursache	Summen-quadrate	% erklärte Varianz	Prüfgröße $F(N_1,N_2)$	I.W. %
Zeit	12657,6	23,2	9,36(5,96)	0,1 +
Dosis	181,9	0,3	0,67(1,96)	41,9
Zeit Dosis	1357,0	2,5	1,0 (5,96)	42
Applikation	8007,4	14,7	29,6 (1,96)	0,1 +
Zeit Applikation	5836,8	10,5	4,25(5,96)	0,17 +
Dosis Applikation	3,94	0,0	0,01(1,96)	87,1
Zeit Dosis Applikation	568,0	1,0	0,42(5,96)	83,5
Gesamt	54446,0	FG = 119		

3.2 Cadmium-Belastung

Gleichzeitig zur Gewichtsentwicklung läßt sich feststellen, daß die Futteraufnahme der oral belasteten Tiere im Untersuchungszeitraum variierte.

Nach einer täglichen Futteraufnahme von ca. 16 g pro Tag bei Beginn, verringerte sie sich bis zur 10. Woche auf ca. 12 g/Tag und bis zur 12. Woche auf 8,5 g (50 ppm) bzw. 6 g (150 ppm).

Da die Futteraufnahme während des Untersuchungszeitraumes Schwankungen unterworfen war, variierte entsprechend auch die orale Aufnahme an Cadmium bzw. die subcutan applizierte Menge. Die Gesamtbelastung betrug 12 - 55 mg Cadmium, bei oraler Aufnahme von 50 ppm Cd/kg Futter (0,7 mg Cd/d) und 30 - 170 mg Cadmium bei 150 ppm Cd/kg Futter (2,1 mg Cd/d).

Einzelwerte siehe Tabelle sowie Abbildung 3.2.1

Tabelle 3.2.1

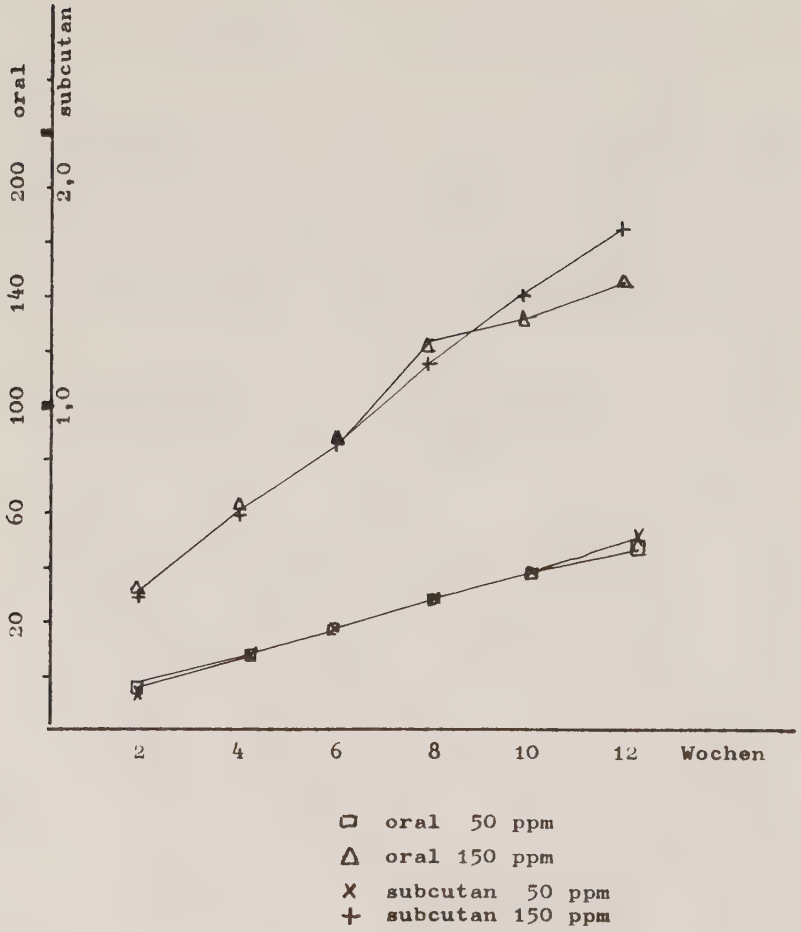
Cadmium-Aufnahme der Versuchstiere in mg (Mittelwerte aus 5 Tieren). Aufgeführt werden die aufgenommenen kumulativen Dosen.

	--- oral 50 ppm ---				--- oral 150 ppm ---			
Woche	Cd(mg)	Stand. abwchg.	Min - Max Dosierung	mg Cd/kg	Cd (mg)	Stand. abwchg.	Min - Max Dosierung	mg Cd/kg
2	12,0	3,2	9,9-17,6	58,4	30,1	1,6	28,5- 32,2	153,9
4	21,2	1,7	18,9-23,0	96,4	63,1	1,9	61,6- 66,2	296,7
6	30,6	2,9	26,8-33,6	132,9	89,3	9,5	72,8- 97,1	432,8
8	38,4	3,3	33,7-42,2	169,4	123,9	10,8	115,7-139,9	555,3
10	47,8	5,7	40,2-54,8	226,3	141,4	12,9	124,9-153,7	663,2
12	55,4	7,2	48,3-64,5	277,5	167,2	24,2	134,8-200,8	857,4

	--- subcutan 50 ppm ---				--- subcutan 150 ppm ---			
Woche	Cd (mg)	Stand. abwchg.	Min - Max Dosierung	mg Cd/kg	Cd (mg)	Stand. abwchg.	Min - Max Dosierung	mg Cd/kg
2	0,11	0,01	0,09-1,25	0,53	0,3	0,02	0,28-0,32	1,43
4	0,21	0,01	0,19-0,22	0,98	0,63	0,02	0,61-0,66	2,78
6	0,31	0,03	0,26-0,33	1,28	0,89	0,10	0,73-0,97	3,85
8	0,39	0,03	0,35-0,41	1,53	1,21	0,06	1,15-1,3	5,33
10	0,47	0,06	0,39-0,54	1,96	1,44	0,09	1,3 -1,5	5,9
12	0,56	0,06	0,5 -0,64	2,26	1,75	0,27	1,4 -2	7,2

Abbildung 3.2.1

Cadmium-Aufnahme der Versuchstiere in mg



3.3 Cadmium-Gehalt der Nieren

Nach Fütterung bzw. subcutaner Injektion von Cadmium wurden in den Nieren folgende Ergebnisse ermittelt:

1) Der Cadmium-Gehalt in der Niere unbelasteter Tiere (Kontrolle) beträgt im Mittel 5,25 µg Cd/Organ unabhängig von der Belastungsdauer der 12 Wochen. (Abbildung 3.3.1)

2) Bei der oralen und subcutanen Belastung mit 50 ppm bzw. 150 ppm zeigt sich ein stetiger Anstieg der Cadmium-Konzentration in den Nieren über die gesamte Zeitdauer des Versuchs.

   Der Zeiteffekt ist der bedeutsamste und ist hochsignifikant.
   (Tabelle 3.3.1)

3) Die Organkonzentrationen betragen nach 12 Wochen nach Belastung mit 50 ppm 47 µg Cd/Niere (oral) bzw. 30 µg Cd/Niere (subcutan) und mit Belastung mit 150 ppm ca. 90 µg Cd bei beiden Applikationsarten.

   Der Effekt der applizierten Konzentrationen ist der nächstbedeutsame und ebenfalls hochsignifikant.
   (Tabelle 3.3.2)

   Das Verhältnis der applizierten Cadmium-Konzentration (50/150 ppm) läßt sich in der Niere in dem gleichen Verhältnis 1 : 3 für die subcutane Belastung wiederfinden, während sich bei oraler Belastung das Verhältnis auf 1 : 2 verringert.

4) Eine tägliche Cadmium-Belastung auf oralem und subcutanem Weg führt über 12 Wochen zu vergleichbaren Konzentratinnen in der Niere, obwohl die subcutane Cadmium-Menge auf 1/100 der oral aufgenommenen Menge reduziert war.

Abbildung 3.3.1

Cadmium in den Nieren in µg

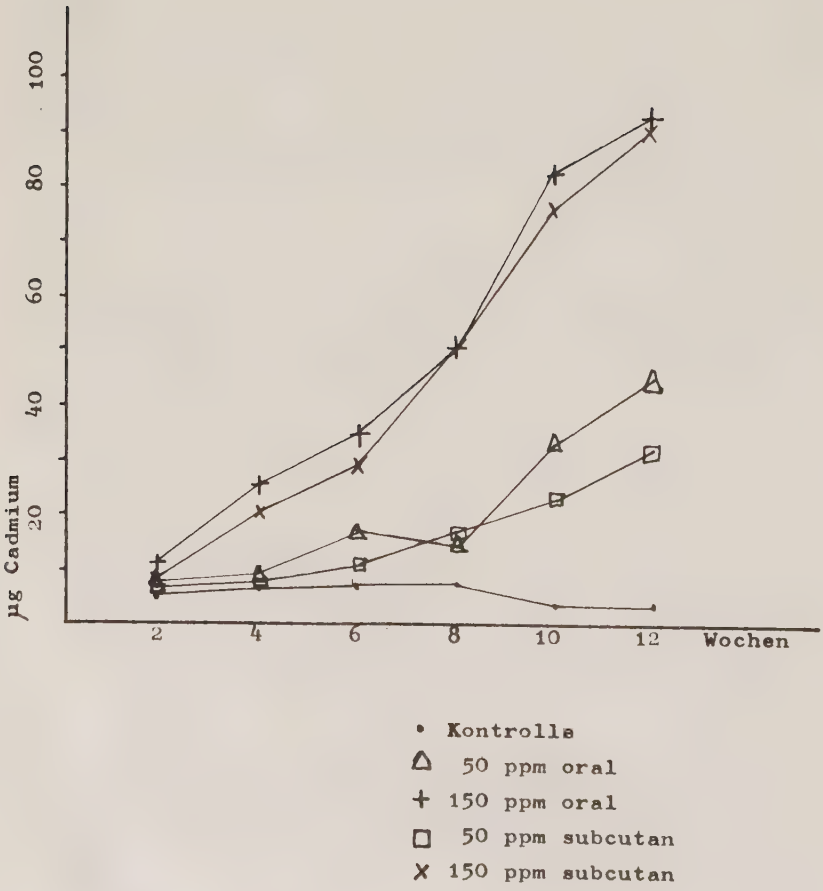


Tabelle 3.3.1

Cadmium in den Nieren in µg - Mittelwerte aus 5 (4) Tieren

	Kontrolle		
Woche	Mittelwert	Min - Max	Streufaktor
2	4,95	4-6	1,2
4	5,2	4-9	1,5
6	5,3	4-10	1,5
8	5,3	4-10	1,5
10	4,7	4-5	1,1
12	4,6	4-7	1,3

	--- oral 50 ppm			150 ppm		
Woche	Mittelwert	Min - Max	Streufaktor	Mittelwert	Min - Max	Streufaktor
2	5,9	4- 9	1,4	9,1	6- 12	1,3
4	9,1	6-11	1,3	24	20- 27	1,1
6	18,5	13-41	1,6	33,95	21- 47	1,4
8	15,4	10-23	1,35	50	35- 59	1,2
10	27,7	16-53	1,6	80,8	71- 99	1,1
12	47,1	29-93	1,6	92,9	68-135	1,3

	--- subcutan 50 ppm			150 ppm		
Woche	Mittelwert	Min - Max	Streufaktor	Mittelwert	Min - Max	Streufaktor
2	5,8	4- 8	1,3	8,5	6- 10	1,2
4	8,4	5-11	1,3	20,4	15- 27	1,3
6	10,6	7-13	1,3	34,7	30- 43	1,1
8	14,5	9-19	1,35	50,3	42- 58	1,1
10	20,9	16-28	1,2	75,6	71- 82	1,0
12	30,6	19-41	1,4	89,9	71-126	1,2

Tabelle 3.3.2

Einfluß verschiedener Faktoren auf den Cadmium-Gehalt der Nieren der exponierten Versuchstiere.
(Multiple schrittweise Regression)

Variations-ursache	Summen-quadrate	% erklärte Varianz	Prüfgröße $F(N_1,N_2)$	I.W. %
Zeit	11,05	61,4	142,08(5,96)	0,1 +
Dosis	4,78	26,6	307,26(1,96)	0,1 +
Zeit Dosis	0,38	2,1	4,92(5,96)	0,1 +
Applikation	0,12	0,7	7,75(1,96)	0,7 +
Zeit Applikation	0,05	0,3	0,61(5,96)	69,76
Dosis Applikation	0,05	0,3	3,09(1,96)	7,82
Zeit Dosis Applikation	0,08	0,5	1,08(5,96)	37,5
Gesamt	18,0	FG= 119		

3.4 Cadmium-Gehalt der Gesamtleber

Nach Fütterung bzw. Injektion wurden in der Leber folgende Ergebnisse ermittelt:

1) Der Cadmium-Gehalt der Leber unbelasteter Tiere beträgt unabhängig von der Zeit im Mittel 8,9 µg Cd pro Leber. (Abbildung 3.4.1)

2) Ein stetiger Anstieg der Cadmium-Konzentration in der Leber nach oraler und subcutaner Belastung mit 150 ppm und 50 ppm Cadmium ist für die gesamte Zeitdauer erkennbar. Der Zeiteffekt ist der bedeutsamste und ist hochsignifikant.
(Tabelle 3.4.1)

3) Die Organkonzentrationen betragen nach 12-wöchiger Belastung mit 50 ppm 206 µg Cd/Leber (oral) bzw. 350 µg Cd/Leber (subcutan) und bei Belastung mit 150 ppm 350 µg Cd/Leber (oral) bzw. 400 µg Cd/Leber (subcutan)

   Der Effekt der Applikation ist der nächstbedeutsame und ebenfalls hochsignifikant. Der Effekt der Dosis ist weniger ausgeprägt, aber ebenfalls hochsignifikant.
(Tabelle 3.4.2)

   Das Verhältnis der applizierten Cadmium-Konzentration (50 ppm und 150 ppm) läßt sich in der Leber nicht genau wiederfinden: bei oraler Belastung verringert es sich auf 1 :2 im Laufe des Untersuchungszeitraumes, während es sich nach subcutaner Applikation auf 1 : 3,5 vergrößert.

4) Eine tägliche Cadmium-Belastung auf oralem und subcutanem Weg führt in 12 Wochen zu Cadmium-Konzentrationen in der Leber, die bei Gabe von 150 ppm oral bzw. 50 ppm subcutan fast identische Werte erzielt.

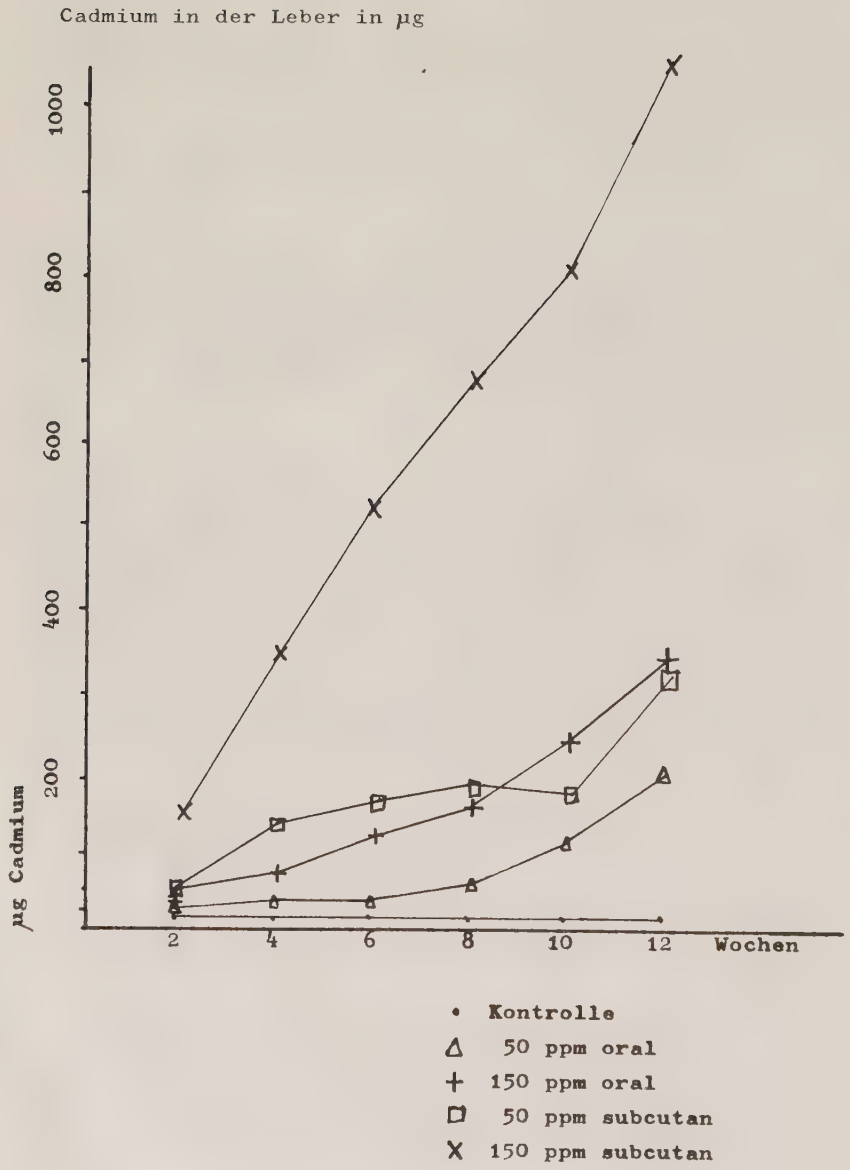

Cadmium in der Leber in µg
µg Cadmium
200
400
600
800
1000
2
4
6
8
10
12
Wochen
• Kontrolle
Δ 50 ppm oral
+ 150 ppm oral
□ 50 ppm subcutan
X 150 ppm subcutan

Tabelle 3.4.1

Cadmium in der Leber in µg - Mittelwert aus 5 (4) Tieren

	Kontrolle		
Woche	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor
2	7,9	5,9- 9,3	1,3
4	8,1	7,7-16,3	1,7
6	9,45	6,9-12,2	1,3
8	9,3	6,7-11,6	1,3
10	10,1	7,6-13,3	1,3
12	9	7,7-10,3	1,2

	--- oral 50 ppm ---			--- 150 ppm ---		
Woche	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor
2	20,9	10,9- 30,9	1,6	28,9	13,4- 49,9	1,6
4	26,8	17 - 39,6	1,4	70,9	52,7-109,1	1,3
6	39,4	19,4- 66,6	1,6	122,9	75,8-166,6	1,35
8	52,9	41,2- 65,2	1,2	161,3	125,6-224,9	1,3
10	101,4	66,4-199,9	1,6	242,9	147,8-345,9	1,4
12	206,3	69,8-476,3	2,2	341,2	178,3-543,9	1,7

	--- subcutan 50 ppm ---			--- 150 ppm ---		
Woche	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor
2	63,9	35,1- 92,6	1,5	168,7	102,7- 217,7	1,5
4	133,6	70,6-198,9	1,5	359,9	278,1- 415,9	1,2
6	175,3	156,5-209,8	1,1	516,2	363,1- 628,8	1,2
8	187,9	120,9-213,5	1,3	642,6	496,3- 880,7	1,2
10	180,4	194,9-375,3	1,3	800,9	504,6-1129,4	1,3
12	326,1	276,9-384,2	1,15	1136,3	617,7-1682,6	1,5

Tabelle 3,4,2

Einfluß verschiedener Faktoren auf den Cadmium-Gehalt der Leber der exponierten Versuchstiere (multiple schrittweise Regression).

Variations-ursache	Summen-quadrate	% erklärte Varianz	Prüfgröße $F(N_1,N_2)$	I.W. %
Zeit	10,27	36,4	81,23(5,96)	0,1 +
Dosis	5,18	18,4	204,96(1,96)	0,1 +
Zeit Dosis	0,16	0,6	1,29(5,96)	27,58
Applikation	9,52	33,8	376,51(1,96)	0,1 +
Zeit Applikation	0,38	1,3	3,02(5,96)	1,41 +
Dosis Applikation	0,10	0,4	4,23(1,96)	4,01 +
Zeit Dosis Applikation	0,13	0,5	1,06(5,96)	38,57
Gesamt	28,18	FG:119		

3.5 Relation von Cadmium in der Leber zu Cadmium in den Nieren.

1) Bei unbelasteten Tieren wird nahezu soviel Cadmium in der Leber (8,9 µg) wie in der Niere (5,25 µg) gefunden. Es ist keine Abhängigkeit von der Zeit erkennbar.

2) Bei Tieren, die oral belastet wurden, verhielt sich die über 12 Wochen ermittelte Cadmium-Organkonzentration von Leber zu Niere wie 3,27 : 1. Es ist weder eine Abhängigkeit von der Zeit erkennbar, noch von der applizierten Cadmium-Konzentration.
(Abbildung und Tabelle 3.5.1)

3) Bei subcutaner Belastung wird ein Verhältnis von 13,8 : 1 (Leber zu Niere) über 12 Wochen festgestellt. Hier ist eine Abhängigkeit von der Zeit erkennbar. Während in der 4. Woche das Leber-Nieren-Verhältnis 17 : 1 ist, sinkt es bis zur 12. Woche auf 11 : 1 ab. Bei der mehrfachen Varianzanalyse zeigt sich dies in einer angedeuteten Signifikanz der Wechselwirkung zwischen Zeit und Applikationsart. Es wurden daher die über die Zeit ermittelten Werte wie auch die Zeitverläufe dargestellt.
(Abbildungen 3.5.1, 3.5.2)

4) Der Unterschied zwischen den Applikationsraten hat den überwiegenden Einfluß und ist hochsignifikanz.
(Tabelle 3.5.2)

5) Die unterschiedlichen Relationen von Leber und Niere bei oraler und subcutaner Aufnahme lassen sich auch darstellen, wenn man den prozentualen Anteil des in der Leber gefundenen Cadmiums an dem in Leber und Niere zusammen gefundenen Cadmiums bestimmt. Bei oraler Aufnahme beträgt dieser Anteil 76 %, bei subcutaner 93 %.
(Abbildung 3.5.3)

Abbildung 3.5.1

Cadmium in der Leber / Cadmium in den Nieren als Quotient

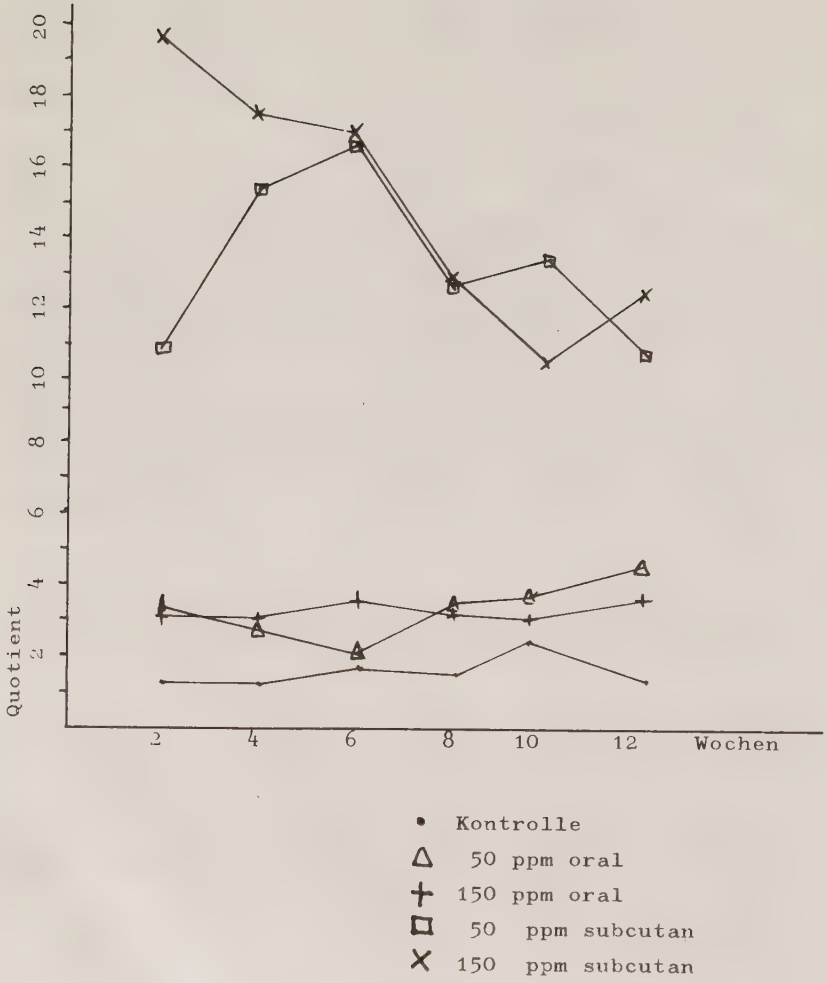


Tabelle 3.5.1

Cadmium in der Leber zu Cadmium in den Nieren - Mittelwert der Quotienten

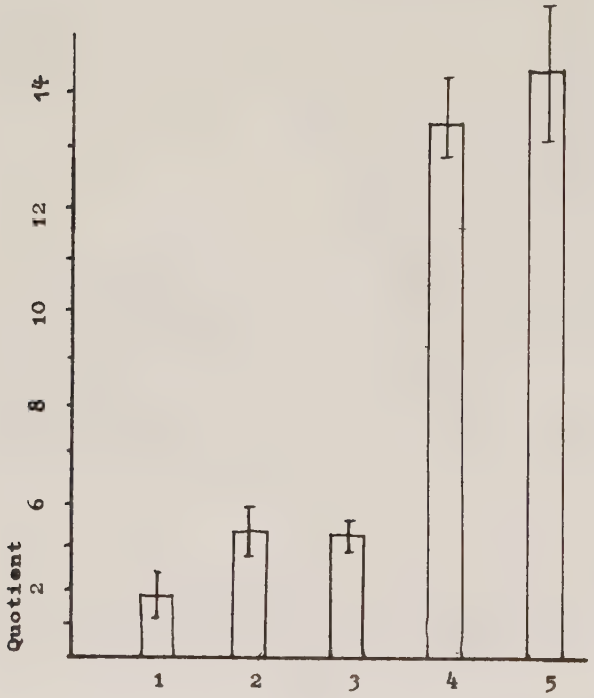
	Kontrolle		
Woche	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor
2	1,6	1,4-2,1	1,3
4	1,6	1,9-3,3	2,2
6	1,8	1,2-2,6	1,4
8	1,75	1,1-2,9	1,5
10	2,1	1,5-2,6	1,3
12	1,9	1,4-2,6	1,25
	1,8		

	--- oral 50 ppm ---			--- 150 ppm ---		
Woche	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor
2	3,6	2,17-5,5	1,4	3,1	1,48-6,08	1,7
4	2,8	2,3 -3,6	1,2	2,9	2,39-4,19	1,2
6	2,1	2,07-4,44	2,4	3,6	2,46-6,4	1,4
8	3,4	2,36-6,52	1,5	3,2	2,13-4,78	1,4
10	3,65	1,25-6,6	1,9	3	2,05-4,17	1,3
12	4,4	2,4 -7,48	1,6	3,7	2,6 -4,03	1,4
	3,5			3,25		

	--- subcutan 50 ppm ---			--- 150 ppm ---		
Woche	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor	Mittelw.	Min - Max	Streufaktor
2	10,9	5,8-18,5	1,5	19,9	10,9-30,6	1,6
4	15,6	7,8-24,5	1,5	17,6	13,6-27	1,3
6	16,6	12,9-25,1	1,3	14,9	10,6-18,8	1,2
8	12,9	7,5-23,1	1,5	12,8	10,1-15,1	1,2
10	13,4	9,3-17,87	1,3	10,6	6,5-15,15	1,4
12	10,8	9,0-17,0	1,3	12,6	8,7-19,6	1,4
	13,2			14,4		

Abbildung 3.5.2

Verhältnis der Cadmium-Gehalte in der Leber und in den Nieren bei den einzelnen Gruppen. Angegeben sind die Mittelwerte über den gesamten Versuchszeitraum.



	Leber	:	Niere
1. Kontrolle	1,9	:	1
2. 50 ppm oral	3,3	:	1
3. 150 ppm oral	3,25	:	1
4. 50 ppm subcutan	13,2	:	1
5. 150 ppm subcutan	14,4	:	1

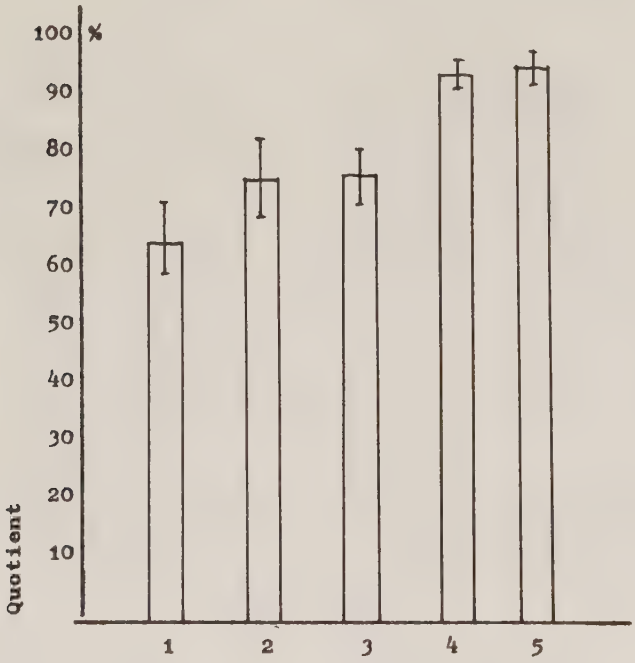
Tabelle 3.5.2

Einfluß verschiedener Faktoren auf die Relation Cadmium Leber : Cadmium Niere bei den exponierten Versuchstieren (multiple schrittweise Regression)

Variations-ursache	Summenquadrate Prüfvar.	Fehlervar.	Prüfgröße	I.W. %
Zeit	$0,375 \times 10^{-1}$	2,87	0,25(5,96)	93,71
Dosis	$0,80 \times 10^{-2}$	2,87	0,27(1,96)	61,16
Zeit und Dosis	0,128	2,87	0,86(5,96)	51,32
Applikation	11,75	2,87	392,95(1,96)	50,1
Zeit und Applikation	0,328	2,87	2,19(5,96)	6,06
Dosis und Applikation	$0,116 \times 10^{-1}$	2,87	0,39(1,96)	54,24
Zeit und Dosis und Applikation	0,237	2,87	1,59(5,96)	16,96
Gesamt	15,37	FG= 119		

Abbildung 3.5.3

Prozentualer Anteil der in der Leber gespeicherten Cadmium-Menge. Die in der Leber und in den Nieren akkumulierte Cadmium-Dosis wurde jeweils gleich 100 % gesetzt.



	Leber	:	Niere
1. Kontrolle	64	:	36 %
2. 50 ppm oral	75,6	:	24,4 %
3. 150 ppm oral	76	:	24 %
4. 50 ppm subcutan	92,6	:	7,4 %
5. 150 ppm subcutan	93	:	7 %

3.6. Resorption

Zur Bestimmung der Resorption wurde die applizierte Cadmium-Menge (s. Cadmium-Belastung 3.2) mit der in den Organen Leber und Nieren chemisch bestimmte Cadmium-Menge in eine rechnerische Beziehung gesetzt. Es wurde jeweils pro Einzeltier die Cadmium-Menge einer Niere sowie die des medialen Leberlappens bestimmt und zu der Cadmium-Menge pro Einzeltier hochgerechnet.

Bei oraler Belastung liegt die Rate des in den Organen wiedergefundenen Cadmiums gegenüber der Applikationsmenge bei 0,24 %. Hierbei führte die hohe Konzentration (150 ppm) zu einer niedrigeren Resorption von 0,19 % als die niedrige Konzentration (50 ppm) 0,28 %.

Bei subcutaner Belastung können 63,5 % des applizierten Cadmiums in der Leber bzw. der Niere nachgewiesen werden. Es besteht kein Unterschied zwischen 50 ppm (63,6 %) und 150 ppm (63,1 %) Applikation.

Die Bestimmung des Resorptionsquotienten des applizierten Cadmiums erfolgte im Vergleich zwischen subcutaner und oraler Belastung.

Hierbei wird davon ausgegangen, daß Leber und Niere zusammen etwa 63 % des im Gesamtorganismus vorhandenen Cadmium enthalten (s. Lit. Tabelle 1.2). Es wird angenommen, daß von der bekannten subcutan applizierten Dosis nahezu 100 % im Körper verbleiben. Dies ermöglicht die Berechnung der Resorptionsrate bei der Referenzgruppe in Form des Ansatzes Cadmium in Leber und Niere nach oraler Belastung zu Cadmium in Leber und Niere nach subcutaner Belastung. (Tabelle 3.6.1)

Tabelle 3.6.1

Berechnete Resorptionsrate in Abhängigkeit von der Versuchszeit.

Woche	50 ppm	150 ppm
2	0,38 %	0,22 %
4	0,25 %	0,25 %
6	0,33 %	0,28 %
8	0,34 %	0,30 %
10	0,44 %	0,37 %
12	0,72 %	0,36 %

Es ergibt sich ein mittlerer Resorptionsquotient von 0,36 % für 50 ppm (Streufaktor 1,4) und 0,29 % für 150 ppm (Streufaktor 1,2).

Hierbei ist bereücksichtigt, daß die subcutane Belastung gegenüber der oralen wegen der Toxizität auf 1/100 reduziert werden mußte.

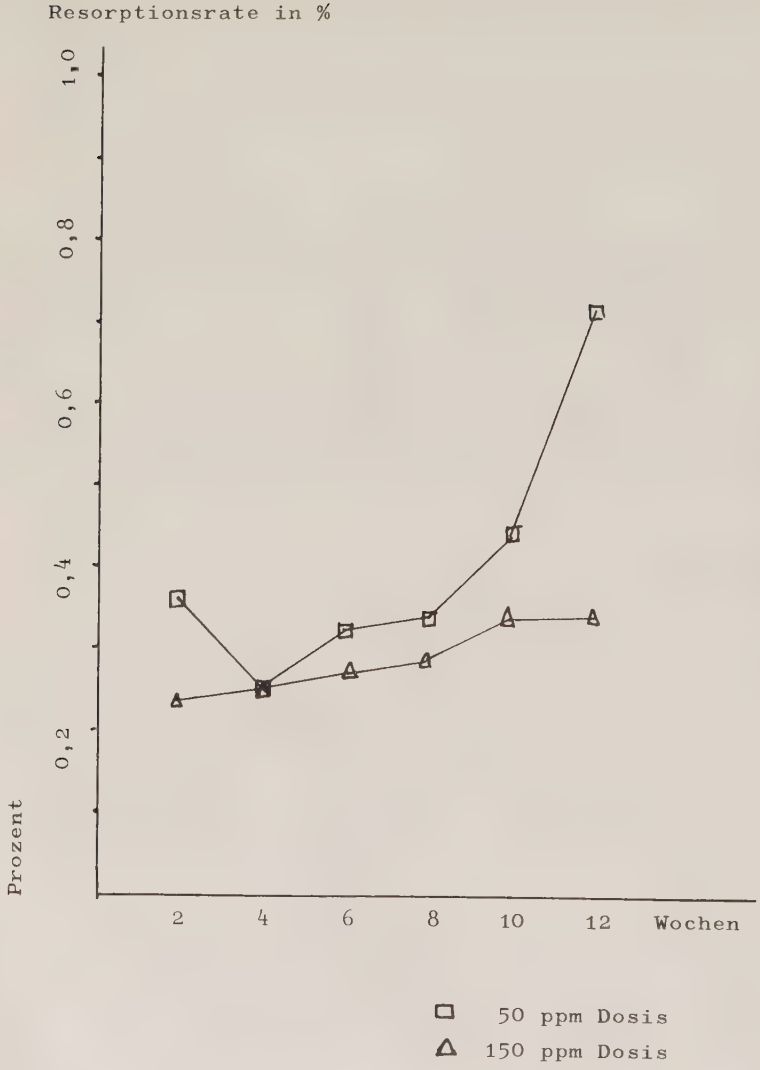
In Abhängigkeit von der belasteten Cadmium-Konzentration läßt sich ein Unterschied von 0,1 ≙ 25 % feststellen, indem bei hoher Konzentration weniger resorbiert wird als bei niedriger Cadmium-Gabe.

In Abhängigkeit von der Applikationsdauer läßt sich ein Unterschied von 100 % (50 ppm) bzw. 50 % (150 ppm) feststellen, indem bei zunehmender Dauer der Belastung mehr resorbiert wird.

Tabelle 3.6.2
Vergleich des Resorptionsquotienten in der 2. und 12. Woche

	2. Woche	12. Woche	Zunahme
50 ppm	0,38 %	0,72 %	+ 100 %
150 ppm	0,22 %	0,36 %	+ 50 %

Abbildung 3.6.1



4 DISKUSSION

4.1 Gewicht

Während die Kontrollgruppe ihr Körpergewicht innerhalb der 12 Wochen um durchschnittlich 32 g (= 15 %) erhöhte, konnte bei den Tieren der oralen Belastungsgruppe zunächst nur ein zögernder Gewichtszuwachs verzeichnet werden, der sich im Versuchsverlauf reduzierte, so daß die Tiere nach 12 Wochen z.T. weniger als am Versuchsbeginn wogen. Dabei ist kein wesentlicher Unterschied zwischen der Dosis von 50 und 150 ppm festzustellen (s. Abbildung 3.1.1).

Dagegen verläuft die Gewichtskurve der parenteral belasteten Tiere beinahe parallel zu denen der Kontrollgruppe; das Endgewicht liegt noch über dem der Kontrolle.

Für die Tiere der oralen Belastungsgruppe wurden die wöchentlichen Futteraufnahmemengen berechnet. Von anfangs 16 g/Tag werden zu Versuchsende nur noch 8,5 g/Tag (50 ppm) bzw. 6 g/Tag (150 ppm) aufgenommen.

Die Ergebnisse der Gewichtsreduktion bzw. mangelhafter Zunahme zusammen mit verringerter Futteraufnahme werden von STONARD et.al. (1976) und SUGAWARA et.al. (1974) und COUSINS et.al. (1977) bestätigt.

Es stellt sich die Frage, ob die mangelhafte Gewichtszunahme aufgrund physiologischer Veränderungen durch Cadmium direkt bedingt ist oder sekundär über die verringerte Futteraufnahme. Wird die Reduktion der Futteraufnahme direkt durch Cadmium im Futter bewirkt, oder führt die Cadmium-Belastung des Organismus zu einer Futterreduktion.

Geht man von einer sich entsprechenden Wirkung des Cadmiums aus - ob oral oder parenteral appliziert - so schließt der Vergleich der beiden Gruppen die Möglichkeit einer direkten Cadmium-Wirkung durch eigene physiologische Veränderungen als Ursache der fehlenden Gewichtszunahme aus. Auch kann die absolute Cadmium-Konzentration im Organismus nicht der Grund für die negative Gewichtsbilanz der oral belasteten Gruppe sein, da die verabfolgten Cadmium-Dosen der subcutan behandelten Gruppe denen der verfütterten Dosen adäquat waren (1/100). Außerdem verlaufen die Gewichtskurven der beiden oral behandelten Gruppen beinahe gleich, die Endgewichte sind statistisch nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die eine Gruppe die dreifache Cadmium-Menge der anderen bekommen hatte.

Es liegt also die Vermutung nahe, daß Cadmium im Futter habe die Tiere abgehalten, ihre übliche Menge zu fressen: Es hat ihnen "nicht geschmeckt". Die Gewichtsreduktion wäre darauf zurückzuführen.

Auf der anderen Seite stellt sich die Frage, ob oral aufgenommenes und subcutan appliziertes Cadmium sich gleich verhalten. Bereits bezüglich der Verteilung im Organismus sind Unterschiede festgestellt worden (vgl. Literaturübersicht), so daß auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden muß, daß "Cadmium-oral" und "Cadmium subcutan" eine unterschiedliche Art und Weise der Wirkung besitzen. - MILLER et.al. (1968), DECKER et.al. (1957), RICHMOND et.al. (1966). Das könnte an verschiedenen Bindungsmechanismen liegen (z.B. an Metallothionien bzw. andere SH tragende Gruppen) KÄGI et.al. (1960, 1961), KIMURA et.al. (1974), WEBB (1972), STONARD et.al. (1976), an einer Konkurrenz mit Zn und anderen essentuellen Mineralstoffen (Ca, Cu, Fe) - COUSINS et.al. (1977), CAMPBELL

et.al. (1974), LUCIS et.al. (1969), POND et.al. (1975), WASHKO et.al. (1977) oder aber auch daran, daß durch die unterschiedliche Verteilung im Organismus die "kritische" Konzentration eines Organs früher erreicht ist (AXELSSON et.al. (1966), FRIBERG et.al. (1952, 1971).

Schließlich ist noch auf den lokalen Einfluß des Cadmiums auf den Darm bzw. auf die Resorptionsmechanismen hinzuweisen (MOORE et.al. (1973), VALBERG et.al. (1976)).

Nach Belastung mit Cadmium sind Anämien beobachtet worden, die nach Beendigung der Belastung sistierten. PISCATOR (1963), AXELSSON et.al. (1966), BERLIN et.al. (1960). Nicht nur in diesem Zusammenhang wird eine Hemmung der aktiven Resorption des Fe diskutiert, anstelle dessen Cadmium resorbiert wird. STONARD et.al. (1976), VALBERG et.al. (1976), HAMILTON et.al. (1976), BERLIN et.al. (1960).

Das Vorliegen einer Anämie könnte auch in diesem Fall Grund für die Gewichtsreduktion sein bzw. das Konkurrieren bei der Resorption anderer essentueller Substanzen führt zu Mangelerscheinungen.

4.2 Verteilung

Gelangt Cadmium in den Organismus, so muß davon ausgegangen werden, daß Leber und Niere zusammen etwa 50 - 75 % der im Körper befindlichen Cadmium-Menge speichern. Dies zeigen Versuche an Tieren (AXELSSON et.al. (1966), DECKER et.al. (1958), FRIBERG et.al. (1971))sowohl als auch Kalkulationen der Cadmium-Belastung am Menschen bzw. chemische Nachweise nach Autopsien (FRIBERG (1950), PISCATOR (1966), SCHRÖDER et.al. (1961)).

Nach der hier durchgeführten 12-wöchigen oralen Belastung konnte von dem im Körper nachgewiesenen Cadmium 75 % in der Leber und 24 % in der Niere nachgewiesen werden. Eine Veränderung der Verteilung durch verschiedene Cadmium-Konzentrationen in der Anfütterung fanden nicht statt. Bei labormäßig unbelasteten, aber natürlich ausgesetzten Tieren (Kontrolle) ist der Verteilungsmodus 64 % in der Leber und 36 % in der Niere. Das Ergebnis bei subcutaner Belastung mit Cadmium ist 93 % in der Leber und 7 % in der Niere. Auf eine Belastung mit Cadmium reagiert der Organismus mit einer Zentralisation des Cadmiums in der Leber. Dies tritt nach einer Aufnahme sowohl aus dem Darm ein, wie nach einer Injektion.

Nach i.v. Injektion ist dies ebenso der Fall (BRASE et. al. (1972), BERLIN et.al. (1963), HORNER et.al. (1975), SHIBATA (1974)), wie nach i.p. Gabe (GUNN et.al. (1957), CHERIAN et.al. (1976), COLUCCI et.al. (1975), MATSUBARA-KHAN et.al. (1974)).

In den ersten Stunden nach Injektion tritt Cadmium im Blut vornehmlich im Plasma auf (LUCIS et.al. (1969), NORDBERG et.al. (1971), FRIBERG et.al. (1952)). Wenige Stunden nach Applikation findet ein schneller Abfall des Cadmiums im Plasma statt, während das Cadmium in den Blutzellen nur langsam abfällt. 24 Stunden nach Injektion befindet sich das Cadmium im Blut hauptsächlich zellulär gebunden. Nach dieser Umverteilung erscheint das Cadmium in den roten Zellen und seine Konzentration steigt an (FRIBERG et.al. (1952)). - Cadmium erscheint hier, wie auch in der Leber, als "low molekular weight protein fraction", wahrscheinlich gebunden an Metallothionein (NORDBERG et.al. (1971)).

4.2.1 Verteilung in den Nieren

Die selektive Akkumulation des Cadmiums in der Niere wird als Reabsorption des Metallothionein-Cadmium-Komplexes in den Nierentubuli gedeutet (PISCATOR 1964, 1966). Ebenso gelangt Cadmium an Haemoglobin gebunden über den Weg der Haemolyse in die Niere (PISCATOR et.al. (1966)). Da Metallothionein ein niedriges Molekulargewicht (ca. 10.000) hat, können aus dem Plasma durch die Niere kleinere Mengen des Cadmium-Komplexes abgefiltert werden und in der Niere gespeichert werden. Deshalb erscheinen bei gesunden Tieren im Urin keine spezifischen Proteine und kein Cadmium.

Wenn die Niere nun infolge großer Cadmium-Belastung gesättigt wird, nimmt die Konzentration von Cadmium in der Niere so weit zu, daß nicht mehr ausreichend Metallothionein zu seiner Bindung zur Verfügung steht. Neben der direkt toxischen Wirkung konkurriert Cadmium mit Zink und inhibiert auf diese Weise die Zink-abhängigen Enzyme wie z.B. Leucin-Aminopeptidase und Hydrocholecalciferol (CHIAPPINO et.al. (1968), FELDMAN et.al. (1973)). So kann weniger Cadmium reabsorbiert und katabolisiert werden. Cadmium, Cadmium-Protein-Komplex und andere Proteine werden ausgeschieden und können im Urin nachgewiesen werden. Je mehr Cadmium bzw. Metallothionein durch die Nieren strömen, umso mehr treten sie im Urin auf, da weniger resorbiert werden kann. Die Zeichen der Störung sind neben der Proteinurieu.a.Glucosurie, Aminoacidurie, Enzymurie, Hypercalcurie, Hyperphosphaturie (FRIBERG (1950), FRIBERG et.al. (1971)), aber auch Polyurie und nicht zuletzt Tubulus- und Glomerula-Degeneration, Fibrose und Atrophie (ANWAR et.al. (1961)).

4.2.2 Verteilung in die Leber

Hauptsächliches Organ der Cadmiun-Speicherung ist die Leber. Dies ist innerhalb der 12 Wochen sowohl bei oraler wie bei subcutaner Belastung erkennbar. Das Verhältnis der Cadmium-Konzentration in der Leber und der Niere liegt bei oraler Belastung bei 3,25 : 1 und unterscheidet sich von dem unbelasteter deutlich (1,9 : 1). Bei der subcutanen Belastung liegt dieses Verhältnis bei 14 : 1. Das Ergebnis nach oraler Belastung entspricht einer Untersuchung von SUGAWARA mit oraler Belastung von 50 ppm für 41 Wochen und einem Verhältnis von 3 : 1.

Wird die Konzentration in einem Gramm Organ gemessen, so modifizieren sich die Ergebnisse, da die Leber als Organ (7 - 10 g) ungefähr das 5-fache der Nieren (je 0,65 - 0,9 g) wiegt. Bei den Kontrolltieren speichert ein Gramm Niere die dreifache Cadmium-Menge wie ein Gramm Leber. Nach oraler Belastung enthält ein Gramm Niere gegenüber einem Gramm Leber Cadmium im Verhältnis 1 : 0,6 (SUGAWARA 1 : 1,1). Nach subcutaner Belastung hat ein Gramm Leber 2,5 mal soviel Cadmium gespeichert wie ein Gramm Niere.

Bei dem Vergleich der Quotienten ist der oben genannte Faktor von 5 erkennbar, der in dem relativen Übergewicht der Leber begründet liegt. Diese Ergebnisse werden von SHIBATA (1974) und ITHAKISSIOS et.al. (1974) unterstützt.

Nach einer i.v. Belastung mit $CdCl_2$ an Mäusen wurde in der Niere mehr Cadmium errechnet, wenn in % pro Gramm Organ gerechnet wurde, nicht aber in % pro Gesamtorgan (SHIBATA (1974)). Die Streuungsbreite der Cadmium-Konzentration in der Leber nach i.v. und i.p. Gabe an Ratten war geringer, wenn die Aufnahme pro Gesamtorgan errechnet wurde, als wenn für 1 g Leber gerechnet wurde (ITHAKISSIOS et.al. (1974)).

Die Cadmium-Konzentration in der Niere wie in der Leber nach oraler wie subcutaner Belastung steigt parallel zur applizierten Cadmium-Menge an. Die Gabe einer einfachen (50 ppm) bzw. einer dreifach höheren (150 ppm) Dosis führt zu jedem Zeitpunkt zu einem Unterschied in der Organkonzentration der Niere wie der Leber.

Diese Beobachtungen finden in der Literatur nur sehr zurückhaltende Interpretationen. DECKER et.al. (1957) konnte nur sehr schwer eine Beziehung zwischen der Cadmium-Konzentration in der Anfütterung und der Cadmium-Konzentration in der Leber und der Niere feststellen. Er hielt fest, daß je größer die Dosis in der Belastung ist, desto größer war das Verhältnis der Konzentrationen in Leber und Niere. STOWE et.al. (1972) führten eine extrem hohe orale Belastung durch und berichten über ein ebenfalls extrem hohes Leber/Nieren-Verhältnis in dem Cadmium-Gehalt der Organe.

4.3 Cadmium-Transport

Es ist nicht bekannt, in welcher Form Cadmium von der Lunge, dem Magen-Darm-Trakt oder nach Injektion in die verschiedenen Organe transportiert wird (FRIBERG et.al. (1971)). Die höchste Cadmium-Konzentration findet sich bei Tieren in der Leber und der Niere, spez. Rinde. Ein relativ hoher Cadmium-Gehalt konnte ebenfalls in Milz, Pankreas, Schilddrüse, Lunge, Nebenniere und Hoden nachgewiesen werden (FRIBERG (1950), NORDBERG (1972)).

Cadmium wird aus einer "low molicular weight protein fraction" isoliert, was dem Metallothionein entspricht (KÄGI (1960), VALLEE (1961), KIMURA (1972)). Metallothionein ist ein metallbindendes Protein mit einem Molekulargewicht von

10.000. Es besitzt die Fähigkeit, Kupfer zu binden, aber auch Zink und Cadmium. In diesem Protein ist u.a. die Konkurrenz des Cadmiums mit Kupfer und Zink begründet, denn es bewirkt unter physiologischen Bedingungen die Resorption dieser Metalle (WEBB (1975), STORNARD et.al. (1976)). Metallothionein ist wahrscheinlich nur eines der Transport-Proteine für Cadmium im Blut, wie u.a. Haemoglobin (PISCATOR (1963), AXELSSON et.al. (1966)). Dies zeigt die mögliche Entwicklung einer haemolytischen Anaemie nach Cadmium-Belastung, die sowohl durch den veränderten Eisen Stoffwechsel als auch durch toxisch-haemolytische und renale Faktoren erklärbar ist. Metallothionein konnte aus der Niere und der Leber isoliert werden, wurde aber auch in Duodenum, Pankreas, Milz und Erythrozyten nachgewiesen (KIMURA et.al. (1975), SHAIGH et.al. (1969, 1971), NORDBERG et.al. (1971)).

Die Einlagerung des Cadmium bzw. des Cadmium-Metallothionein-Komplexes in Leber und Niere begründet die vornehmliche Wirkung des Cadmium im Organismus.

In erster Linie ist eine direkte toxische Wirkung des Cadmium in den Organen Leber und Niere zu diskutieren, die in einer erhöhten Mortalität bei langzeitiger Belastung zum Ausdruck kommt (SUGAWARA et.al. (1974)). Sie wiesen für die Niere eine Zerstörung der Tubuli nach. Zeichen der gestörten Nierenfunktion sind neben Proteinurie, Glucosurie, Aminocidurie, erhöhte Cadmium und PO_4-Ausscheidung (AXELSSON et.al. (1966), FRIBERG (1950)). Die Konzentration von Cadmium in den Nieren wird als Indikator für den "body burden" angesehen. Als bisher empfindlichster Hinweis einer Cadmium-Intoxikation gilt die renale Ausscheidung $ß_2$-Mikroglobulin. Die toxischen Veränderungen in der Leber reichen von cirrhotischer Umwandlung (FRIBERG (1950)), über GOT, GPT, LDH Aktivitätserhöhung (AXELSSON et.al. (1966), KIMURA et.al.

(1971)) und Glykogen-Defekte bzw. Collagenablagerung in den Leberzellen (STOWE et.al. (1972)).

Neben diesen Interpretationen der Beeinträchtigung des Organismus erscheint der Einfluß auf den Intermediärstoffwechsel bedeutend, sei es direkt (ITHAKISSIOS et. al. (1975), SINGHAL et.al. (1974)) oder über sekundäre Prozesse wie cyclo-AMP (SUTHERLAND et.al. (1974), NATHENSON, BLOOM (1976)).

Ein Nebeneinander der Veränderungen im Mineralienhaushalt wie in den Enzymaktivitäten wiesen COUSINS et.al. (1977) nach, Serumeisen und Serumzink waren nach Cadmium-Belastung in Leber, Niere und intestinaler Mukosa erhöht (COUSINS et.al. (1977), CAMPBELL et.al. (1974), LUCIS et.al. (1969)). Harnstoff, Stickstoff im Blut, Leucin-Aminopeptidase, alkalische Phosphatase im Serum zeigten eine je nach Cadmium-Belassung wechselnde Verminderung/Vermehrung ihrer Aktivität (COUSINS et.al. (1977), FELDMAN et.al. (1973), FRIBERG et.al. (1971, 1973, 1975)).

Die inhibitorische Wirkung des Cadmium auf die Cadmium-Resorption bzw. Wirkung beschrieben POND et.al. (1975), WASHKO et.al. (1977). In Cadmium-Mangel wird mehr Cadmium in den Organen gefunden als bei Cadmium-normal-Diät. Direkt liegt dies in der chemischen Gleichheit der beiden Metalle begründet (Ionengröße Ca 0,99 A; Cd 0,97 A). Inwieweit hier gleichzeitig die Cadmium spez. Stoffwechselprozesse über Parathormon, Dicholecalciferol (FELDMAN et.al. (1973), WASHKO et.al. (1977)) aktiviert werden, bleibt zu diskutieren.

STONARD et.al. (1976) stellten eine Zunahme der Mineralstoffkonzentration Zink in Leber und Kupfer in Niere fest. Daneben scheint ein Eisenverlust aus Leber und Niere nach

Cadmium-Belastung wesentlich zu sein. Er entsteht vornehmlich als Verlust des Eisens aus Ferritin (STONARD et.al. (1976), VALBERG et.al. (1976)).

Diese Ergebnisse legen dar, daß die Parameter Mineralstoffkonzentrat und Enzymaktivität wechselhaft zu der Cadmium-Belastung in Beziehung stehen. Daneben scheint ein Cadmium-induzierter Metallothionein-Anstieg in der Leber und der Niere (STONARD et.al. (1976)) nachweisbar. Die zunehmende Cadmium-Aufnahme in die Organe Leber und Niere und intestinaler Mukosa zeigt eine Parallelität mit Zunahme des Cadmium bindenden Proteins Metallothioneins in dem Zytosol (COUSINS et.al. (1977)). Auch hier sind Beeinflussungen des Stoffwechsels auf direkt toxischem Weg, der Enzyminhibition, der Konkurrenz mit essentiellen Metallen (Zink, Ca, Cu, P.) in der Auswirkung der Depression der Organfunktion zu sehen. Die Akkumulation des Cadmium in der Leber und der Niere scheint hauptsächlich in der Einlagerung im Cadmium-bindenden Proteins Metallothionein begründet zu liegen (FRIBERG et.al. (1974)).

Es bleibt zu diskutieren, ob tatsächlich im Cadmium als Metall diese Wirkung begründet liegt, oder ob nicht der Cadmium-Metallothionein-Komplex eine weitaus größere Wirkung auf das Gewebe besitzt.

4.4 Resorption

Nach oraler Belastung wird nur ein sehr kleiner Teil des angebotenen Cadmium tatsächlich resorbiert.

Das Metallothionein in der Darmmukosa spielt bei der aktiven Resorption eine viel diskutierte Rolle (FRIBERG et.al. (1974)). Wird einmalig belastet, so konnten 0,5 - 3 % des

applizierten Cadmium im Tier nachgewiesen werden, wenn radioaktiv gemessen wurde; bzw. 0,5 - 2 %, wenn gerechnet/geschätzt wurde. Bei wiederholter Belastung ließen sich weniger als 1 % (0,3 - 0,55 %) des verfütterten Cadmium in Leber und Niere nachweisen (s. Lit. Übersicht Tabelle 1.1)

Nach der hier vorliegenden Untersuchung des in Leber und Niere nachweisbarem Cadmium (= 65 % des Cadmium im Körper), wird nach Verrechnung mit den Werten der subcutanen Belastung eine Resorption von unter 1 % (0,25 - 0,75 %) festgehalten. Es zeigt sich, daß bei hoher Cadmium-Belastung (150 ppm) weniger resorbiert wird, als bei niedriger (50 ppm) Belastung (Unterschied 25 %).

Dieses Ergebnis entspricht der Untersuchung von MOORE et. al. (1973). Sie hielten fest, daß mit steigender Dosis die Resorptionsrate prozentual zur verabfolgten Dosis abnimmt. Die tatsächlich resorbierte Menge nimmt jedoch zu. Diese Zunahme ist jedoch nicht prozentual zur verabfolgten Konzentration.

In Abhängigkeit von der Zeit ist mit zunehmender Applikationsdauer die Resorption ebenfalls zunehmend. Die Rate der Cadmium-Einlagerung (spez. Leber) scheint eine konstante Fraktion der täglichen Aufnahme zu sein und unabhängig von der Größe des Organs (STONARD et.al. (1976)).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Versuche an Tieren durchgeführt, die charakteristische Werte für eine Cadmium-Belastung nach oraler Aufnahme ergeben und zu einer Bestimmung der intestinalen Resorption führen.

Diese soll nach oraler und parenteraler Applikation bei gleicher Cadmium-Konzentration in der Belastung bestimmt werden und die Intraporation nach mehrfacher Applikation niedriger und hoher Konzentration vergleichend erfassen.

1) Es wurde Cadmium als $CdCl_2$ dem Futter in 50 und 150 ppm beigemischt und den Ratten täglich verabreicht. Die Versuchsdauer betrug 12 Wochen. Die Belastung betrug für 50 ppm 0,7 ug $CdCl_2$/d und für 150 ppm 2,1 ug $CdCl_2$/d. Gesamtbelastung nach 12 Wochen 55 ug $CdCl_2$ (50 ppm) sowie 170 ug $CdCl_2$ (150 ppm).

2) Parallel wurde Cadmium als $CdCl_2$ in Kochsalzlösung als Injektion täglich subcutan verabreicht. Es wurde jedem Tier der oral belasteten Gruppe ein Tier zugeordnet, das subcutan exponiert wurde.

   Die subcutan applizierte Cadmium-Dosis wurde so festgesetzt, das sie der Cadmium-Menge entsprach, die das zugeordnete oral belastete Tier resorbierte.

   Es wurde von einer Resorptionsrate von 1 % ausgegangen.

   Es wurden folgende Parameter pro Tier bestimmt:
   a) Körpergewichtsentwicklung
   b) Futteraufnahme für das oral belastete Tier und

über die Resorption die daraus errechnete Cadmium-Menge, welche dem Referenztier parenteral täglich verabfolgt wurde.

c) Cadmium-Gehalt der Nieren und der Leber in je 2-wöchigem Abstand (Mittelwerte aus 5 (Kontrolle 4) Tieren). Die Bestimmung erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrometrie.

d) Verteilungsmuster des Cadmium in die Organe Leber und Niere in Abhängigkeit von Zeit, Belastungshöhe und Applikationsart.

e) Errechnung der Resorptionsrate entsprechend folgendem Ansatz:
   aa) Es erfolgte eine Resorption der applizierten Dosis bei den subcutan belasteten Tieren zu 100 %.
   bb) Entsprechend der Literaturdaten kumuliert das resorbierte Cadmium in Leber und Niere zu 63 %.
   cc) Damit läßt sich die resorbierte Dosis der oral belasteten Tiere berechnen.
   dd) Die Berechnung der Resorptionsrate erfolgt aus der Relation von oral aufgenommener Dosis zu resorbierter Dosis nach subcutaner Belastung.

Ergebnisse:

1) Die oral belasteten Tiere zeigen eine deutlich reduzierte Körpergewichtsentwicklung (minus 15 % gegenüber Kontrolltieren).

2) Der Gehalt von Cadmium in jeweils Leber und Niere steigt während der Versuchsdauer kontinuierlich an.

Bei den oral belasteten Tieren enthält die Leber 3-mal soviel Cadmium wie die Nieren.

Bei den subcutan belasteten Tieren wird in der Leber eine 14-mal höhere Cadmium-Menge gefunden als in den Nieren.

Das Verhältnis der in der Leber zu der in den Nieren gefundenen Cadmium-Menge ist bei oraler Belastung über die Zeit konstant, während es bei subcutaner Belastung über die Zeit abnimmt.

3) Es ergibt sich eine mittlere Resorptionsrate von 0,39 % bei 50 ppm und von 0,29 % bei 150 ppm. Mit zunehmender Applikationsdauer nimmt in Abhängigkeit von der Zeit die Resorption zu. In Abhängigkeit von der Cadmium-Konzentration in der Belastung und bei hoher Cadmium-Gabe (150 ppm) wird weniger resorbiert als bei niedrigerer (50 ppm) Gabe von Cadmium.

6 ANHANG

6.1 Futterinhalte

Herstellungsform: Preßlinge, 10 mm Durchmesser
Bestellnummer: 1314

Rohnährstoffe*	
Rohprotein	23,0
Rohfett	5,0
Rohfaser	4,5
Asche	6,5
Wasser	13,5
N-freies Extraktst.	47,5
Umsetzbare Energie:	
Kcal/kg	3.250
Kj/kg	13.600

Mineralstoffe*	
Calcium	0,9
Phosphor	0,7
Magnesium	0,2
Natrium	0,2

Aminosäuren*	
Lysin	1,2
Methionin + Cystin	0,7
Phenylalanin + Tyrosin	1,8
Arginin	1,4
Histidin	0,5
Tryptophan	0,2
Threonin	0,8
Isoleucin	1,3
Leucin	1,8
Valin	1,1

Spurenelemente**	
Mangan	45,0
Eisen	130,0
Kupfer	13,0
Zink	60,0
Jod	1,0
Fluor	10,0

Vitamine*** Standard-Diät		Vitamine*** Standard-Diät (fortified) und spezialbehandelte Diät	
Vitamin A	15.000 IE	Vitamin A	25.000 IE
Vitamin D_3	600 IE	Vitamin D_3	1.000 IE
Vitamin E	75 mg	Vitamin E	125 mg
Vitamin K_3	3 mg	Vitamin K_3	5 mg
Vitamin B_1	18 mg	Vitamin B_1	30 mg
Vitamin B_2	12 mg	Vitamin B_2	20 mg
Vitamin B_6	9 mg	Vitamin B_6	15 mg
Vitamin B_{12}	24 mcg	Vitamin B_{12}	40 mcg
Nikotinsäure	36 mg	Nikotinsäure	60 mg
Pantothensäure	21 mg	Pantothensäure	35 mg
Folsäure	2 mg	Folsäure	3 mg
Biotin	60 mcg	Biotin	100 mcg
Cholin	600 mg	Cholin	1.000 mg
Vitamin C	36 mg	Vitamin C	60 mg

* % in der Diät-Mittelw.
** mg in 1 kg Diät-Mittelw.
*** Zusatz/1 kg Diät

6.2 Grenzwerte

Trinkwasser:	TVO: Cd 0,06 mg/l	Pb: 0,04 mg/l	
		Hg: 0,004 mg/l	
	WHO: Cd 6 ug/l	Pb: 0,05 mg/l	
		Hg: 0,001 mg/l	
Lebensmittel:	FAO/WHO: Richtwerte Erwachsene pro Woche		
	Cd: 0,5 mg/Woche	Pb: 3 mg/Woche	
		Hg: 0,3 mg/Woche	
Luft:	MIK: 0,00005 mg/m^3 24h		
	MAK: 0,1 mg/m^3 8h		
	TA-Luft: Emmision 20 mg/m^3 im 24h Mittel		
	VDI: 50 ug/m^3 im Halbstundenmittel		

Cadmium-Aufnahme pro Tag:

57 - 71 ug/d /Person	
pflanzliche Herkunft	40 - 42 %
tierische Herkunft	38 - 39 %
Alkoholika	14 %
Tabak	1,4 ug/Cd/ Zigarette

6.3 Literaturverzeichnis

Anwar, A.R.; Langham, R.; Hoppert, C.A.; Alfredson, B.V. and Byerrum, R.U. (1961)
Chronictoxicity studyes III
Chronic toxicity of Cadmium and Chromium in dogs.
Arch Environ Health 3, 456

Axelsson, B. and Piscator, M. (1966)
Renal Damage after prolonged exposure to Cadmium Anexperimental study.
Arch Environ Health 12, 360

Berlin, M.; Friberg, L. (1960)
Bone marrow activity and erythrocyte destruction in chronic Cadmium poisoning.
Arch Environ Health 1, 478

Berlin, M. and Ullberg, S. (1963)
The fate of 109 Cadmium in the mouse.
An autoradiographic study after asingle intravenous injection of 109 Cadmium.
Arch Environ Health 7, 686

Brase, A. und Jahns, E. (1972)
Untersuchung zur initialen Cadmium-Verteilung in Ratten.
Institut für Nuklearmedizin und spezielle Biophysik.
Medizinische Hochschule Hannover-Kleefeld

Burch, G.E.; Walsh, J.J. (1959)
The excretion and biologic decay rates of Cadmium-115 m with a consideration of space, mass, and distribution in dogs.
J. Lab. Clin. Med. 54, 66

Campbell, J.K.; Mills, C.F. (1974)
Effects of dietery Cadmium and zinc on rats maintained on diets low in copper.
Proc Nutr Soc 33, 15A

Cherian, M.G.; Goyer, R.A. and Delaquerriere-Richardson, L. (1976)
Cadmium-Metallothionein-Induced Nephropathy
Toxicol a Appl Pharmacol 38, 399

Chiappino, G.; Repetto, L. and Pernis, B. (1968)
A histochemical study of the changes induced by Cadmium on the leucylamino peptidase activity in the rat kidney.
Med Law 59, 884

Collucci, A.V.; Winge, D. and Krasno, J. (1975)
Cadmium Accumulation in Rat Liver.
Arch Environ Health 30, 153

Cotzias, G.C.; Borg, D.C. and Selleck, B. (1961)
Virtual absence of turnover in Cadmium metabolism:
109 Cadmium studies in the mous.
Am.J.Phisiol. 201, 927

Cousins, R.J.; Squibb, K.S.; Feldman, S.L.; de Bari, A. and Silbon, B. (1977)
Biomedical response of rats to chronic exposure to diatery Cadmium fed in AD LIBIDUM and equalized regimes.
Journ of Toxicol and Environ Health 2, 929

Decker, C.F.; Byerrum, R.U.; Hoppert, C.A. (1957)
A study of the distribution and retention of Cadmium-115 in the albino rat.
Arch Beiochem Beiophys 66, 140

Decker, L.E.; Byerrum, R.U.; Decker, C.F.; Hoppert, C.A.; Langham, R.F. (1958)
Chronic toxicity studies I: Cadmium administered in drinking water to rats.
A.M.A. Arch ind Health 18, 228

Feldman, S.C.; Cousins, R.J. (1973)
Influence of Cadmium on the metabolism of 2,5 hydrocholecalciferol in chicks.
Nutr Rep Int 8, 251

Friberg, L. (1950)
Health hazard in the manufacture of alkalise accumulators with spezial reference to chronic Cadmium poisoning.
Acta Med Scand 138, suppl. 240

Friberg, L. (1952)
Further investigations on the chronic Cadmium poisoning; a study on rabbits with radioactivi Cadmium.
A.M.A. Arch Ind. Hyg. Occup. Med. 5, 30

Friberg, L.; Piscator, M.; Nordberg, G.F.; Kjellstrom, T. (1974)
Cadmium in the invironment.
CRC Press, Cleveland

Gunn, S.A.; Gould, T.C. (1957)
Selective accumulation of Cadmium-115 by cortex of rat Kidney.
Proc Soc Exp Biol Med 96, 820

Hamilton, D.L.; Valberg, L.S. (1974)
Relationship between Cadmium and iron absorption.
Am J Physiol 227, 1033

Horner, D.B.; Smith, J.C. (1975)
distribution of tracer doses of Cadmium in the normal rat.
Arch of Environ Contamin and Toxicol 3, 307

Ithakissios, D.S.; Kessler, W.V.; Arvesen J.N.; Born, G.S. (1971)
Variability of Cadmium-109 uptake inrat as affected by route of administration and manner of expressing results.
Bulletin of Environ Contaminat and Toxicol, 12, 281

Ithakissios, D.S.; Kessler, W.V.; Arvesen, J.N.; Born, G.S. (1974)
Effect of multiple dose of Cadmium on glucose metabolism in the rat.
J Pharm Sci 63, 146

Kägi, J.H.R.; Vallee, B.L. (1960)
Metallothionein: A Cadmium and zinc-containing protein from equine renal cort.
J Beiol Chem 235, 3460

Kägi, J.H.R.; Vallee, B.L. (1961)
Metallothionein: A Cadmium and zinc-containing protein from equine renal cortex, II Physiochemical properties
J Biol Chem 236, 2435

Kawai, K.; Kimura. M. (1975)
Renal lesion after single injection of Cadmium in rabbit.
Industrial Health 13, 261

Kimura, H. (1971)
Experimental investigations on glucosurie induced by Cadmium.
Acta Sch Med Unif Gifu 19, 342

Kimura, M. (1972)
Metallothionein.
Igakuna Ayumi 83, 1

Kimura, M.; Kotaki, N.; Yoshiki, S.; Suda, T.; Suzuki, M. (1974)
The role of metallothionein in Cadmium poisoning.
Jap J Hyg 29, 66

Kimura, M.; Otaki, N. (1975)
Cadmium accumulation in liver and kidney of rabbit with single injection.
Industrial Health 13, 203

King, L.C.; Clark, V.; Faeder, E.J. (1976)
Effects of Cadmium exposure on rat kdineys.
Bulletin of Environm Contaminat and Toxicol 16, 572

Kjellström, T. (1971)
A mathematical model for the accumulation of Cadmium in human kidney cortex.
Nord Hyg Tidskr 53, 111

Larson, S.E.; Piscator, M. (1971)
Effect of Cadmium on the skelettal tissue in normal and ca-deficient rat.
Isr J Med Sci 7, 495

Loeser; Lorke (1977)
Semichronic oral toxicity of Cadmium: I. Studies on Rats.
Toxicology 7, 215

Lucis, O.J.; Lucis, R. (1969)
Distribution of Cadmium-109 and zinc-65 in mice of inbred strains.
Arch Environ Health 19, 334

Lucis, O.J.; Lynk, M.E.; Lucis, R. (1969)
Turnover of Cadmium-109 in rats.
Arch Environm Health 18, 307

Matsubara-Khan, J.; Machida, K. (1975)
Cadmium accumulation in mouse organs during the squential injection of Cadmium
Environm Research 10, 29

Miller, W.J.; Lampp, B.; Powell, G.W.; Salotti, C.A.; Blackmon, D.M. (1967)
Influence of a high level of diatery Cadmium on Cadmium content in milk and cow performance.
J Dairy Sci 50, 1404

Miller, W.J.; Blackmon, D.M.; Martin W.G. (1968)
Cadmium absorption, excretion and tissue distribution following single tracer oral and intravenous doses in young goats.
J Dairy Sci 51, 1836

Miller, W.J.; Blackmon, D.M.; Gentry, R.P.; Pate F.M. (1969)
Effect of deatery Cadmium on the tissue distribution of Cadmium following a single oral dose in young goats.
J Dairy Sci 52, 2029

Miller, D.W.; Vetter, R.J.; Hullinger, R.L.; Shaw, S.M. (1973)
The uptake and distribution of Cadmium-115 m in ca deficient and zinc deficient golden hamsters.
Environ.Res. 6, 473

Moore, W.; Stara,J.F.; Crocker, W.C. (1973)
Gastrointestinal absorption of Cadmium-115 and the effect of different Conzentratinn in the rat.
Environm Research 6, 159

Nathenson, Bloom (1976)
Adenosin cyclic 3'5' monophosphat metabolism.

Neathery, M.W.; Miller, W.J.; Gentry, R.P.; Stake, P.E.; Blackmon, D.M. (1974)
Cadmium-109 and Methyl-Mercury 203 metabolism tissue distribution and sekretion into milk of cows.
Journ Dairy Sci 57,

Nordberg, G.F. (1971)
in: Cadmium in the Environment.
CRC Press, Cleveland

Nordberg, G.F. (1972)
Cadmium metabolism and toxicity.
Environm Physiol Biochem 2, 7

Nordberg, G.F.; Piscator, M.; Nordberg, M. (1971)
On the distribution of Cadmium in Blood.
Acta Pharmacol Toxicol 30, 289

Nordberg, G.F.; Nishiyama, K. (1972)
Whole body and hair retention of Cadmium in mice.
Arch Environm Health 24, 209

Nordberg, M.; Nordberg, G.F. (1975)
Distribution of M.T.Bound Cadmium and $CdCl_2$ in mice; preliminary studies
Environm Health Perspect 12, 103

Nogawa, K.; Ishizaki, A.; Fukushima, M.; Shibata, I.; Hagino, N. (1975)
Studies on the women with acquired Fanconi syndrome observed in the Ichi river basin polluted by Cadmium.
Environ Research 10, 280

Ogawa, E.; Suzuki, S.; Tsuzuki, H.; Kawajiri, M. (1972)
Experimental studies on the absorption of $CdCl_1$
Jap J Pharmacol 22, Suppl. 63

Piscator, M. (1963)
Hemolytic amemia in Cadmium-poisoned rabbits.
Excerpta Med Int Congr Ser 62, 925

Piscator, M. (1964)
Cadmium in the kidneys of normal human beings and the isolation of methallothionein from liver of rabbits exposed to Cadmium.
Nord Hyg Tidskr 45, 76

Piscator, M. (1966)
Proteinuria in chronic Cadmium poisoning
III: Electrophoretic and immunoelectrophoretic studies on urinary proteins from Cadmium workers, with spezial references or the excretion of low molecular weight proteins.
Arch Environ Health 12, 335

Piscator, M.; Axelsson, B. (1970)
Serum proteins and kidney function after exposure to Cadmium.
Arch Environ Health 21, 604

Pond, W.G.; Walker, E.F. (1975)
Effect of diatery Cadmium and Cadmium lever of pregnant rats on reproduction and on dam and progeny tissue mineral concentrations.
Prox Sdc Exp Biol Med 148, 665

Prigge, E.
Early signs of oral and inhalative Cadmium uptake in rats.
Institut für Aerobiologie, 5948 Schmallenberg, Grafschaft

Rahola, T.; Aran, R.K.; Miettinen, J.K. (1972)
Half time studies of mercury and Cadmium by whole body countening.
In Assessement of Radioactive contamination in man.
IAEA, Vienna

Richmond, C.R.; Findlay, J.S.; London, J.E. (1966)
Whole body retention of Cadmium-109 by mice following oral, intraperitomeal and intravenous administration, in biological and medical research group of the health division.
Anual report, Los Alamos Scri Laborat report, LA-3610-MS, 195

Schmidt, P.; Gohlke (1971)
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Toxizität des Cadmium-stearats.
Z.Ges.Hyg. 17, 827

Schröder, H.A.; Ballessa J.J. (1961)
Abucomal Trace Metals in Man : Cadmium.
J. Chron. Dis. 14, 236

Schröder, H.A.; Nason, A.P., Balassa, J.J. (1967)
Traca metals in rat tissue as influenced by calcium in water.
J Natr 93, 331

Shaikh, Z.A.; Lucis, O.J. (1970)
Induction of Cadmium binding protein.
Fed Proc Abstr 29, 298

Shaikh, Z.A., Lucis, O.J. (1971)
The nature and biosynthesis of Cadmium bindung protein.
Fed Proc Abstr 30, 238

Shaikh, Z.A.; Lucis, O.J. (1972)
Biological differences in Cadmium and zinc turnover.
Arch Environ Health 24, 419

Shaikh, Z.A.; Lucis, O.J. (1972)
Cadmium and zinc binding in mammalian liver and kidneys.
Arch Environ Health 14, 419

Shibata H. (1974)
Retention of Cadmium in mice studied by whole body autoradiography.
J Radiat Res 15, 107

Singhal, R.; Merali Z.; Kacew, S.; Sutherland, D.J.B. (1974)
Persistance of Cadmium-induced metabolic changes in liver and kidney.
Science 183, 1094

Stonard, M.D.; Webb, M. (1976)
Influence of diatery Cadmium on the distribution of the essential metals copper, zinc, iron in tissue of the rat.
Chem Biol Interact 15, 549

Stowe,H.D.; Wilson, M.; Goyer, R.A.
Clinical and morphological effects of oral Cadmium toxicity in rabbits.
Arch Pathol 94. 379

Suawara, N.; Sugawara, C. (1974)
Cadmium accumulation in organs and mortality during a contiued oral uptake.
Arch Toxicol 32, 297

Sutherland, Tsang, Merali, Singhal (1974)
Testicular and prostata cyclic AMP metabolism following chronic Cadmium treatment and subsequent with drawal.
Environ Physiol Biochem 4, 205

Suzuku, S.; Tagushi, T.; Yokohashi, G. (1969)
Diatery factors influencing upon the etention rate of administered 115-$CdCl_2$ in mice with special reference to calcium and protein concentrations in diet.
Ind Health 7, 155

Valberg, L.S.; Sorbie, J.; Hamilton, D.L. (1976)
Gastrointestinal metabolism of Cadmium in experimental iron deficiency.
American Journ of Physiol, Vol 231, Nr. 2

Washko, F.W.; Cousins, R.J. (1977)
Role of dietary Ca and Ca binding protein in Cadmium toxicity in rats.
J Nutr. 107, 920

Webb, M. (1972)
Binding of Cadmium ions by rat liver and kidney.
Biochem Pharmacol 21, 2751

Worker, N.A.; Migicovsky, B.B. (1961)
Effect of vitamin on the utilization of zinc, Cadmium and mercury in chick
J Nutr 75, 222

Herrn Professor Dr. med. H.-W. Schlipköter danke ich für die wissenschaftliche Leitung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. G. Krause-Fabricius danke ich herzlich für ihre stete Hilfe bei Planung und Initierung der Arbeit.

Herrn Dr. U. Ewers sei für die freundliche Aufnahme und Unterstützung gedankt.

Mein Dank gilt auch Frau Ing. Aghaizu für ihre Assistenz.

Allen Mitarbeitern des med. Instituts für Umwelthygiene danke ich herzlich für die mir erwiesene Hilfe.

LEBENSLAUF

08.08.1954	geboren in Düsseldorf Vater: Prof. A. Miller, Dipl.Ing. Mutter:E. Miller, Dipl.Ing.
1961 - 1965	Grundschule in Hösel/Ratingen
1965	Aufnahme in die Sexta des Städt. Neuspr. Gymnasiums in Ratingen
16.05.1973	Reifeprüfung an der Theodor-Heuss-Schule, Städt. Neuspr. Gymnasium in Ratingen
SS 1973	Beginn des naturwissenschaftlichen Studiums an der Rheinisch-Westfälischen-Technischen Hochschule, Aachen
WS 1973/74	Rheinische Friedrich-Wilhelm Universität, Bonn
WS 1974/75	Beginn des Medizin-Studiums an der Universität Düsseldorf
Oktober 1980	ärztliche Prüfung
ab Januar 1981	Ableistung des Zivildienstes Beginn der med. Facharztausbildung